

삼출성 연령관련황반변성에서 유리체강내 베바시주맵 주입술의 해부학적 비반응군 조사

조성우 · 배정훈 · 송수정

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 안과학교실

목적: 삼출성 연령관련황반변성에서 유리체강내 베바시주맵주입술에 대한 해부학적 비반응군의 특징을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 삼출성 연령관련황반변성으로 유리체강내 베바시주맵주입술을 시행받은 환자를 대상으로 하였으며, 비반응군은 맥락막신생혈관의 크기나 형광 누출에 변화를 보이지 않거나 중심황반두께의 변화가 없는 환자로 정의하였다. 반응군과 비반응군으로 나누어 임상 양상을 비교하였다.

결과: 42명 44안 중에서 5명 6안(13.6%)이 비반응군으로 분류되었다. 평균 연령은 비반응군(75.17 ± 3.66 세)이 반응군(71.89 ± 8.06 세)에 비해 많았고($P=0.237$), 잠복맥락막신생혈관인 경우도 비반응군에 더 많이 분포하였으나(83.3% vs. 55.3%, $P=0.375$) 반응군에 비해 유의한 차이를 보이지는 않았다. 망막색소상피박리의 크기는 비반응군이 $4.42 \pm 1.56 \text{ mm}^2$ 로 반응군의 $1.51 \pm 2.33 \text{ mm}^2$ 보다 유의하게 더 컸다($P=0.001$).

결론: 본 연구를 통해 삼출성 연령관련황반변성에서 유리체강내 베바시주맵주입술에 대한 비반응군이 존재하며, 이들은 반응군보다 망막색소상피박리의 크기가 유의하게 더 큼을 확인할 수 있었다.

〈대한안과학회지 2010;51(11):1464-1470〉

연령관련황반변성은 50세 이상에서 일어나는 황반의 변성질환으로 서구에서는 55세 이상 노인 인구의 심한 시력저하를 유발하는 주된 원인이 되는 질환이며, 현재 우리나라에서도 인구의 노령화와 함께 그 발생이 점점 증가하고 있는 추세이다.¹⁻³ 연령관련황반변성은 병변에 따라 지도상 위축으로 특징지어지는 위축성과 맥락막혈관신생으로 특징지어지는 삼출성의 두 가지 유형으로 나눌 수 있으며, 심한 시력저하는 대부분 맥락막혈관신생을 동반하는 삼출성 연령관련황반변성에 의한다.⁴

최근 연령관련황반변성에 동반된 맥락막신생혈관에서 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)가 신생혈관 발생에 핵심 인자임이 밝혀진 이후 항 혈관내피성장인자를 이용한 치료가 임상에서 널리 시행되고 있다.⁶⁻⁹

베바시주맵(Avastin®, Genentech Inc., South San Francisco, CA, USA)은 종양혈관 형성에 핵심적인 역할을 하는 혈관내피성장인자에 대한 재조합 인간화 단일클론 항

체로 현재 대장암 및 직장암의 치료에 미국 Food and Drug Administration (FDA) 승인을 받아 임상에서 사용 중이다. 안과영역에서는 2005년 Rosenfeld et al이 연령관련황반변성 환자에서 처음으로 유리체강내 베바시주맵주입술을 보고한 이후 연령관련황반변성에 동반된 맥락막신생혈관 치료에도 좋은 결과가 보고되고 있다.^{10,11}

항 혈관내피성장인자가 처음 임상에 도입될 시에는 비교적 안정적인 혈관 내피세포를 대상으로 하므로 불안정한 암세포를 대상으로 하는 다른 종류의 항암제들에 비해 상대적으로 저항이나 내성이 적을 것으로 예상되었다. 하지만 항 혈관내피성장인자가 임상에 널리 사용된 이후 시간이 경과함에 따라 여러 가지 항 혈관내피성장인자 약제에 대한 저항과 내성이 알려져 왔으며, 이에 대한 기전과 원인, 그리고 치료에 대한 연구들이 진행되고 있으나,¹²⁻¹⁵ 아직 안과 영역에서는 이와 같은 항 혈관내피성장인자 치료에 대해 반응이 좋지 않았던 경우에 대한 연구는 드물다. 이에 본 연구에서는 연령관련황반변성 환자들 중 항 혈관내피세포 성장인자인 베바시주맵에 대한 치료에 해부학적으로 반응이 좋지 않았던 환자들의 임상적 특징을 알아봄으로써 삼출성 연령관련황반변성 환자의 치료 및 관리에 도움을 주고자 하였다.

■ 접 수 일: 2010년 5월 24일 ■ 심사통과일: 2010년 9월 7일

■ 책 임 저 자: 송 수 정

서울특별시 종로구 평동 108
강북삼성병원 안과
Tel: 02-2001-2257, Fax: 02-2001-2262
E-mail: eye-su@hanmail.net

* 본 논문의 요지는 2010년 대한안과학회 제103회 학술대회에서 포스터로 발표되었음.

대상과 방법

2006년 11월부터 2009년 10월까지 본원 안과에서 삼출성 연령관련황반변성으로 유리체강내 베바시주맙주입술을 시행받고 6개월 이상 경과관찰이 가능했던 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

대상은 형광안저혈관조영상 명확한 형광 누출을 보이는 삼출성 연령관련황반변성으로 유리체강내 베바시주맙주입술을 시행받은 모든 환자였으며, 이전에 다른 종류의 항혈관내피세포 성장인자로 치료를 받았거나 verteporfin을 이용한 광역화치료를 받은 병력, 안내수술을 받은 경우, 그리고 치료 전과 후에 형광안저혈관조영이나 빛간섭단층촬영의 검사가 되지 않거나, 6개월 이상의 경과관찰이 되지 않은 환자는 제외하였다.

총 50명의 환자를 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하여 데이터를 수집하였으며, 이 중 6명의 환자는 이전에 다른 종류의 항혈관내피세포 성장인자로 치료를 받았거나 verteporfin을 이용한 광역화치료를 받은 병력, 안내수술을 받은 경우로 분석 대상에서 제외되었으며, 2명의 환자는 치료 전과 후에 형광안저혈관조영이나 빛간섭단층촬영의 검사가 되지 않아 분석 대상에서 제외되어 최종 42명 44안의 데이터를 분석에 사용하였다.

모든 환자들의 시력은 Snellen 시력표를 이용하여 베바시주맙 주입술 전과 주입술 후 1주, 4주, 8주, 12주에 측정하였으며, 시력측정 시 세극등현미경검사, 비접촉성 안압계를 이용한 안압측정, 그리고 안저검사를 함께 시행하였다. 베바시주맙주입술 전과 주입술 후 4주, 8주, 12주에 형광안

저혈관조영과 황반부 빛간섭단층촬영(StratusOCT[®], Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)을 시행하였다.

맥락막신생혈관의 크기는 형광안저혈관조영을 시행한 후 IMAGEnet 2000 (Topcon, Japan) 프로그램을 사용하여 출혈이나 망막색소상피박리, 섬유화 부위를 포함한 병변 부위 중 최장축(greatest linear dimension, GLD)으로 정하였고, 황반두께는 황반을 관통하는 6개의 방사상의 스캔으로 두께를 측정하는 OCT retinal mapping program (ver. 4.0.2)을 이용하여 측정하였으며, 중심황반두께는 지름 1,000 μ m의 황반부 중심 부위 측정값의 평균을 이용하였다. 또한 망막색소상피박리의 크기 측정은 IMAGEnet 2000 (Topcon, Japan) 프로그램을 사용하여 측정하였는데, 형광안저혈관조영에서 관찰되는 망막색소상피박리의 테두리를 혈관조영 사진 위에 표시하여 그 내부의 면적을 프로그램을 사용하여 계산하였으며 여러 개의 망막색소상피박리가 존재하는 경우에는 가장 크기가 큰 망막색소상피박리를 선택하여 측정하였다.

유리체강내 베바시주맙주입술은 Proparacaine hydrochloride 0.5% (Alcaine[®], Alcon)으로 점안 마취를 한 후 5% Povidone iodine 용액을 이용하여 안검 및 결막낭 소독을 시행하고, 개검기를 사용해 눈을 벌린 후 30게이지 주사바늘을 이용하여 베바시주맙 1.25 mg/0.05 mL를 상이측 또는 하이측 섬모체평면부(pars plana)를 통해 유리체강내로 주입하였다. 유수정체안에서는 각막윤부에서 3.5 mm, 인공수정체안 또는 무수정체안에서는 3.0 mm 떨어진 부위에 시행하였으며, 주입술을 시행한 후에는 모든 환자들에게 항생제 안약(Ofloxacin, Tarivid[®])을 하루 4차례 1주일간

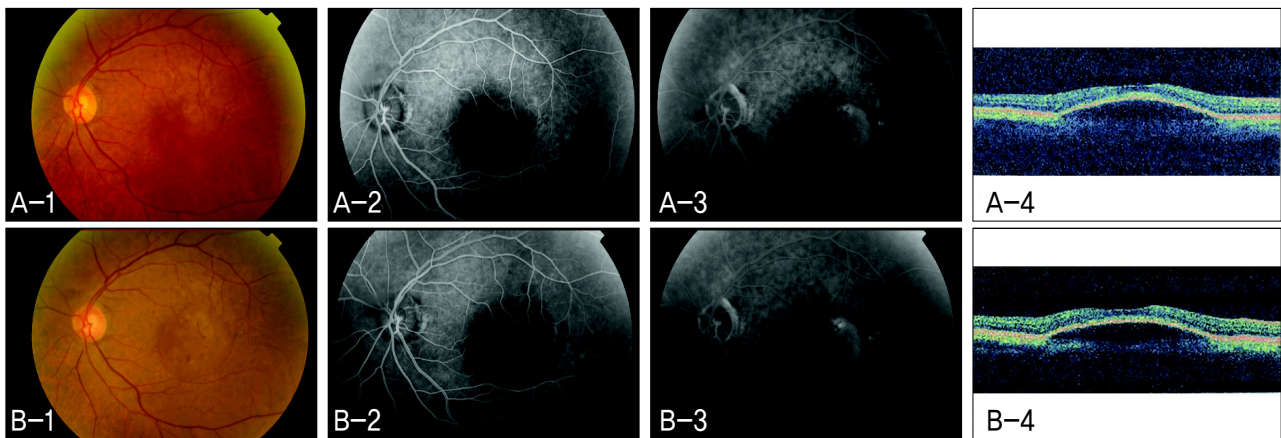


Figure 1. Non-responder to intravitreal bevacizumab in Case 1 (Left eye). (A-1) Fundus photograph (FP) before intravitreal bevacizumab injection. (A-2) Early phase of fundus fluorescein angiography (FAG) before intravitreal bevacizumab injection. (A-3) Late phase of FAG before intravitreal bevacizumab injection. (A-4) Optical coherence tomography (OCT) scan before intravitreal bevacizumab injection. (B-1) FP 3 months after intravitreal bevacizumab injection. (B-2) Early phase of FAG 3 months after intravitreal bevacizumab injection. (B-3) Late phase of FAG 3 months after intravitreal bevacizumab injection. (B-4) OCT scan 3 months after intravitreal bevacizumab injection.

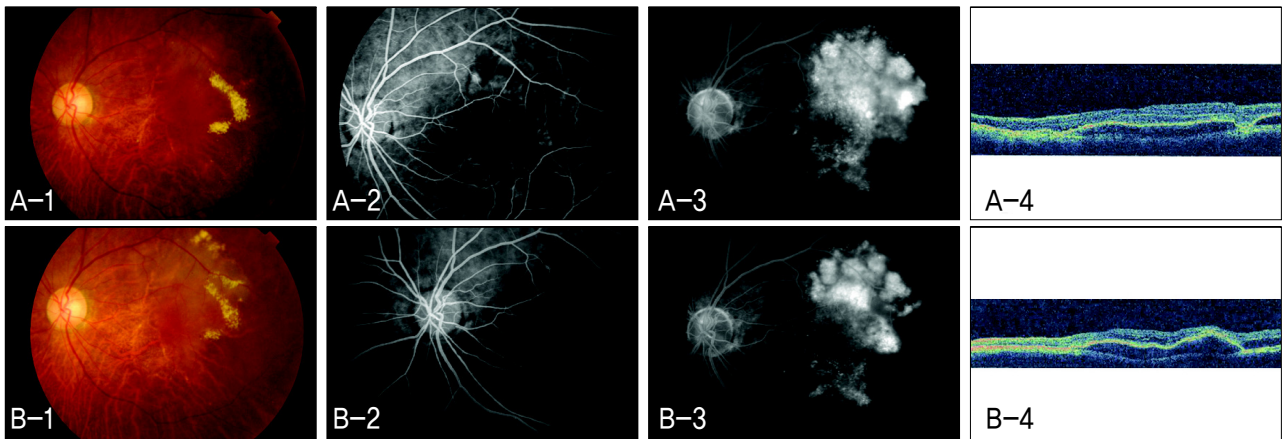


Figure 2. Non-responder to intravitreal bevacizumab in Case 2 (Left eye). (A-1) Fundus photograph (FP) before intravitreal bevacizumab injection. (A-2) Early phase of fundus fluorescein angiography (FAG) before intravitreal bevacizumab injection. (A-3) Late phase of FAG before intravitreal bevacizumab injection. (A-4) Optical coherence tomography (OCT) scan before intravitreal bevacizumab injection. (B-1) FP 3 months after intravitreal bevacizumab injection. (B-2) Early phase of FAG 3 months after intravitreal bevacizumab injection. (B-3) Late phase of FAG 3 months after intravitreal bevacizumab injection. (B-4) OCT scan 3 months after intravitreal bevacizumab injection.

Table 1. Comparison of clinical and posterior retinal characteristics between responder and non-responder (Mean \pm SD)

| Variable | Responder (n=38) | Non-responder (n=6) | P value* |
|--|-----------------------|-----------------------|----------|
| Age (yrs) | 71.89 \pm 8.06 | 75.17 \pm 3.66 | 0.237 |
| Gender (M:F) | 25 : 13 | 3 : 3 | 0.652 |
| Duration of F/U (mon) | 13.66 \pm 11.37 | 16.17 \pm 8.66 | 0.244 |
| OD : OS | 14 : 24 | 3 : 3 | 0.662 |
| Initial visual acuity | 0.27 \pm 0.21 | 0.30 \pm 0.23 | 0.744 |
| IOP [†] (mmHg) | 13.79 \pm 3.35 | 14.67 \pm 2.94 | 0.514 |
| SE [‡] (D) | 0.38 \pm 1.43 | -0.04 \pm 1.58 | 0.595 |
| Number of injection | 2.26 \pm 1.57 | 3.33 \pm 1.63 | 0.081 |
| CNV [§] lesion size (μ m) | 4668.37 \pm 1990.80 | 4613.50 \pm 2064.80 | 0.507 |
| Foveal thickness (μ m) | 272.44 \pm 103.31 | 254.00 \pm 167.34 | 0.328 |
| Macular volume (mm ³) | 7.27 \pm 1.01 | 7.87 \pm 3.56 | 0.286 |
| Presence of SRD (No:Yes) | 16 : 22 | 4 : 2 | 0.139 |
| SRD height (μ m) | 160.82 \pm 112.14 | 336.36 | 0.180 |
| CNV lesion type (Predominantly classic : Occult) | 17 : 21 | 1 : 5 | 0.375 |
| Presence of PED [#] (No:Yes) | 5 : 33 | 1 : 5 | 0.609 |
| PED size (mm ²) | 1.51 \pm 2.33 | 4.42 \pm 1.56 | 0.001 |
| Presence of SMH [@] (No:Yes) | 20 : 18 | 2 : 4 | 0.664 |

*Fisher's exact test, Mann-Whitney U test .

[†]IOP = intraocular pressure; [‡]SE = spherical equivalent; [§]CNV = Choroidal neovascularization; ^{||}SRD = Serous retinal detachment; [#]PED = Pigment epithelial detachment; [@]SMH = Submacular hemorrhage.

점안하도록 하였다.

비반응군은 처음의 유리체강내 베바시주맙주입술을 시행 받을 때부터 2번 이상을 시행받고도 다음 세 가지 경우 중 2개 이상의 항목에 해당되는 경우로 정의하였다. 즉, 형광안저혈관조영상 맥락막신생혈관의 크기에 변화가 없는 경우와 형광 누출 양상에 변화를 보이지 않는 경우 및 빛간섭단층촬영상 중심황반두께의 변화가 20 μ m 이하인 경우다. 반응군과 비반응군으로 나누어 성별, 연령, 시력, 중심황반두께, 맥락막신생혈관의 유형 및 크기, 장액성망막박리나 망

막색소상피박리, 황반하출혈의 동반 유무 등을 비교하였으며, 통계학적 분석은 SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 의 Fisher's exact test, Mann-Whitney U test, paired *t*-test, wilcoxon signed-rank test를 이용하였고, *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

총 42명의 44안 중에서 비반응군은 6안(13.6%) (Fig. 1, 2)

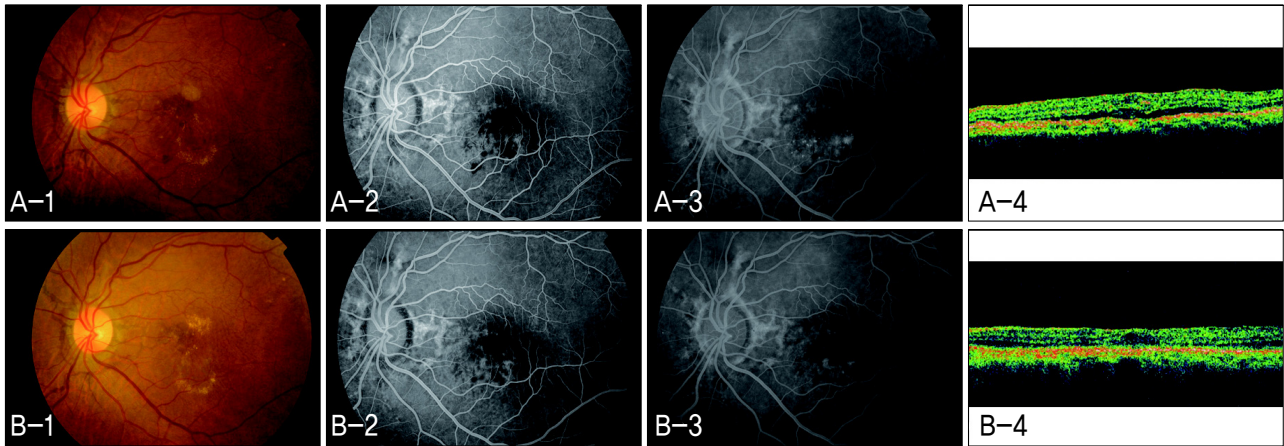


Figure 3. Responder to intravitreal bevacizumab in Case 3 (Left eye). (A-1) Fundus photograph (FP) before intravitreal bevacizumab injection. (A-2) Early phase of fundus fluorescein angiography (FAG) before intravitreal bevacizumab injection. (A-3) Late phase of FAG before intravitreal bevacizumab injection. (A-4) Optical coherence tomography (OCT) scan before intravitreal bevacizumab injection. (B-1) FP 3 months after intravitreal bevacizumab injection. (B-2) Early phase of FAG 3 months after intravitreal bevacizumab injection. (B-3) Late phase of FAG 3 months after intravitreal bevacizumab injection. (B-4) OCT scan 3 months after intravitreal bevacizumab injection.

Table 2. Comparison of visual acuity, foveal thickness, macular volume between at baseline and at six months after treatment in each group (Mean \pm SD).

| | Responder (n=38) | | | Non-responder (n=6) | | |
|-----------------------------------|---------------------|--------------------|-----------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| | Baseline | At 6 mon | <i>P</i> value* | Baseline | At 6 mon | <i>P</i> value† |
| Visual acuity | 0.27 \pm 0.21 | 0.39 \pm 0.27 | <0.001 | 0.30 \pm 0.23 | 0.22 \pm 0.23 | 0.109 |
| Foveal thickness (μ m) | 272.44 \pm 103.31 | 194.19 \pm 65.00 | 0.010 | 254.00 \pm 167.34 | 337.80 \pm 216.31 | 0.080 |
| Macular volume (mm ³) | 7.27 \pm 1.01 | 6.41 \pm 0.65 | 0.002 | 7.87 \pm 3.56 | 8.22 \pm 3.50 | 0.080 |

*Paired *t*-test; †Wilcoxon signed-rank test.

이었고, 반응군은 38안(86.4%) (Fig. 3)이었다. 반응군은 평균 2.26회, 비반응군은 평균 3.33회 유리체강내 베바시주맙주입술을 시행받았으며, 경과관찰 기간 동안 유리체강내주입술에 따른 심각한 전신적 합병증은 관찰되지 않았다. 2명에서 망막열공이 발견되어 장벽 레이저치료를 받았으나, 그 외에 안내염, 망막박리, 유리체출혈 등과 같은 다른 안과적 합병증은 발견되지 않았다.

환자의 평균 연령은 반응군에서 71.89 \pm 8.06세(51~87세)였고, 비반응군에서 75.17 \pm 3.66세(72~82세)로 비반응군이 반응군에 비해 평균 연령이 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다($P=0.237$, Table 1). 성별은 반응군에서 남자 25안, 여자 13안이었으며, 비반응군에서 남자 3안, 여자 3안이었다. 평균 경과관찰 기간은 반응군에서 13.66 \pm 11.37개월(6~37개월)이었고, 비반응군에서 16.17 \pm 8.66개월(8~27개월)이었다. 치료 전 시력은 반응군에서 0.27 \pm 0.21, 비반응군에서 0.30 \pm 0.23이었으며, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으나($P=0.744$, Table 1), 치료 후 최종시력은 반응군에서는 0.39 \pm 0.27로 치료 전 시력에 비해 유의한 호전을 보인 데 반해($P<0.001$) 비

반응군에서는 0.22 \pm 0.23으로 치료 전 시력과 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.109$) (Table 2). 반대안에도 연령관련황반변성이 존재하는 비율은 반응군에서는 19명(51.4%)으로 이 중에서 초기 연령관련황반변성은 11명, 후기는 8명이었으며, 비반응군에서는 5명(100%) 모두 반대안에도 연령관련황반변성이 존재하였고 이중 초기는 2명, 후기는 3명이었다.

반응군과 비반응군에서 나타난 맥락막신생혈관의 임상적 특성은 다음과 같았다(Table 1). 비반응군은 반응군에 비해 장액성망막박리가 나타난 비율이 적었으며(33.3% vs. 57.9%), 전형 맥락막 신생혈관보다 잠복 맥락막 신생혈관의 비율이 높았다(83.3% vs. 55.3%). 황반하출혈이 존재하는 비율 역시 비반응군에서 높았으나(66.7%), 이와 같은 임상적 특성이 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($P>0.05$). 망막색소상피박리는 동반된 비율이 두 군 간에 유의한 차이를 보이지는 않았으나($P=0.609$), 그 크기는 비반응군에서 4.42 \pm 1.56 mm²로 반응군의 1.51 \pm 2.33 mm²보다 통계적으로 유의하게 더 크를 확인할 수 있었다($P=0.001$).

고 찰

혈관내피성장인자는 40 kDa의 당단백질로 여러 가지 병적 상황에서 비정상적인 혈관 형성과 혈관의 투과성을 증가시키는 데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 이에 대한 항체요법이 현재 연령관련황반변성에 동반된 맥락막신생혈관의 치료에 활발히 이용되고 있다.¹⁶

안과영역에서는 항 혈관내피성장인자를 광범위한 질환의 안과 질환의 치료에 사용함에도 불구하고 아직 치료에 반응이 불량했던 환자들에 대한 연구는 적은 편이다. Cho et al¹⁷은 초기 치료부터 항 혈관내피성장인자에 대한 반응이 없는 12명의 삼출성 연령관련황반변성 환자들에 대한 증례보고를 하였는데, 이러한 비반응의 원인으로 기존에 존재하였거나 새롭게 발생한 결절맥락막혈관병증을 제시하였다. 결절맥락막혈관병증은 연령관련황반변성과 유사한 소견을 보이거나, 브루크막의 선행변화, 연성 드루젠이 동반되지 않는 등에서 연령관련황반변성과 차이를 보인다. 맥락막신생혈관보다 예후는 좋은 것으로 알려져 있지만, 만성적인 경과를 보이기도 하며 망막색소상피의 변화나 출혈, 원반반흔 등이 발생하여 영구적인 시력저하의 원인이 되기도 한다. 이와 같은 결절맥락막혈관병증에서 베바시주맙 유리체강주입술은 혈관누출은 감소하나 결절이나 분지혈관망에는 큰 영향이 없어 재발의 위험이 있음을 지적한 보고들이 있다.^{18,19} 그러나 본 연구에서는 대상 환자들에 대한 인도시아닌그린혈관조영 검사가 되지 않아 결절맥락막혈관병증의 존재에 대한 여부를 명확히 알 수 없었기 때문에 항 혈관내피성장인자에 대한 비반응의 원인으로 결절맥락막혈관병증도 생각해 볼 수 있을 것이다.

본 연구에서는 비반응군에서의 망막색소상피박리 크기가 반응군에 비해 유의하게 더 컸다. 연령관련황반변성에서 망막색소상피박리는 망막색소상피에서 맥락막으로의 수분교환 능력의 감소 및 브루크막과 맥락막의 물 전도도(hydraulic conductivity)의 감소로 인해 발생하며, 망막색소상피하 공간에 존재하는 염증관련 세포들로부터 분비되는 혈관내피성장인자와 인터루킨(interleukin), 보체(complement) 활성화인자들에 의해 망막색소상피와 브루크막의 기능적 퇴화가 일어나기 때문에 항 혈관내피성장인자 치료에 대한 반응이 좋지 못하다.²⁰ Brancato et al²¹은 맥락막신생혈관의 레이저광응고술 후 망막색소상피박리가 없는 경우 41%에서 맥락막신생혈관이 소실된 반면, 망막색소상피박리가 있는 경우 맥락막신생혈관의 소실이 10%에서만 관찰된다고 보고한 바 있어 망막색소상피박리의 유무와 그 호전 여부가 병의 예후에 영향을 미친다고 하였다. Ritter et al²⁰은 망막색소상피박리가 존재하는 연령관련황반변성 환자에서

라니비주맙의 치료는 일시적으로 망막색소상피박리의 부피를 감소시키기는 하지만 그 효과가 1년 이상 유지되지 못하며, 망막의 기능적인 회복에도 기여하지 못한다고 보고하였다. el Matri et al²²은 큰 망막색소상피박리와 함께 잠복맥락막신생혈관이 있는 삼출성 연령관련황반변성 환자의 치료 효과는 매우 좋지 않으며, 이런 환자들에서 유리체강내 트리암시놀론주입술(intravitreal triamcinolone acetonide injection, IVTA)과 베바시주맙 주입술을 병행하여 망막색소상피박리의 크기 감소 효과를 볼 수 있었음을 보고하였다. 따라서, 삼출성 연령관련황반변성 환자들을 치료함에 있어 망막색소상피박리의 존재와 그 크기는 유리체강내 베바시주맙주입술에 대한 반응 정도를 예측하는 중요한 요소가 될 수 있을 것이다.

삼출성 연령관련황반변성에서 유리체강내 항 혈관내피성장인자 주입술의 효과에 대해서는 그동안 수많은 연구가 있어왔다. MARINA study에서는 삼출성 연령관련황반변성에서 발생한 미세전형적 혹은 잠복 맥락막신생혈관에 대한 유리체강내 라니비주맙주입술을 시행하여 치료군이 위약 투여군에 비해 유의한 시력 호전을 보였으며, 시력 예후를 예측할 수 있는 중요한 인자들로 초기 시력, 맥락막신생혈관의 크기, 치료 시작 연령을 제시하였다.²³ 이들은 24개월의 경과관찰 기간 중 세 줄 미만의 시력 저하를 보이는 경우가 초기 시력이 불량하거나, 맥락막신생혈관의 크기가 작고, 상대적으로 연령이 더 낮은 경우에 많았다고 보고하였으며, 우세전형적 맥락막신생혈관을 대상으로 한 ANCHOR 연구의 후향적 예후인자 분석에서도 동일한 결과를 보였다.^{23,24} 본 연구에서도 통계적인 유의성은 없었으나 비반응군이 반응군에 비해 맥락막신생혈관의 크기가 더 컸으며, 치료 시작 연령이 더 높아 이전 연구들의 결과와 일치했다.

본 연구에서 비반응군은 반응군에 비해 잠복 맥락막신생혈관의 비율이 더 높았는데, 맥락막신생혈관에 대한 항 혈관내피성장인자 치료가 맥락막신생혈관의 유형에 상관없이 치료 효과에 유의한 차이가 없다는 사실은 여러 연구들을 통해 보고된 바 있다. Azad et al²⁵은 맥락막신생혈관의 치료에 베바시주맙을 사용한 연구에서 맥락막신생혈관의 크기에 따라서는 치료 효과에 차이를 보였지만 유형에 따라서는 치료 효과에 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. 라니비주맙의 경우에도 맥락막신생혈관의 유형에 따라 군을 나누어 치료 효과를 비교했을 때 유의한 차이를 보이지 않았다는 보고들이 있었다.^{24,26} 본 연구에서는 비반응군에서 잠복 맥락막신생혈관을 가지는 경우가 많아 기존의 다른 연구들과 상반된 결과를 보였다. 그러나 본 연구 결과를 일반화 하기에는 다소 무리가 있으며, 맥락막신생혈관의 유형에 따른 치료 효과의 차이를 조사하기 위해서는 앞으로 더 많은 수의

환자들을 대상으로 하는 추가 연구가 필요하겠다.

또한, 본 연구의 비반응군에서는 황반하출혈의 비율이 높았는데, 이것은 황반하출혈이 가지는 장벽 효과와 망막과 맥락막의 기능손상으로 인해 베바시주맙에 대한 반응이 저하되었기 때문으로 생각해 볼 수 있다. 혈액으로부터 유리된 철 성분은 망막 및 맥락막의 모세혈관계에 독성 작용을 유발하고, 혈괴(blood clot)의 수축으로 인한 광수용체의 비가역적 손상을 유발할 뿐 아니라 응고된 혈액이 망막과 맥락막 사이에서 물질 이동의 장벽으로 작용하여 산소와 영양소의 원활한 대사를 방해하기 때문이다.^{27,28}

본 연구의 한계점은 후향적인 의무기록 분석에 의해 자료가 수집되었으며, 경과관찰 기간이 짧았다는 점을 들 수 있다. 또한, 연구의 대상자 수가 적었기 때문에 여러 인자에 대한 군 간의 차이를 판단함에 있어 통계적인 유의성을 확인하는 데에 무리가 있었다. 방법적인 면에서는 대상 환자에게 대한 인도시아닌그린혈관조영 검사가 되지 않아 결절맥락막혈관병증의 존재에 대한 여부를 명확히 알 수 없었으며, 황반부 빛간섭단층촬영에서 스펙트럼 도메인 빛간섭단층촬영을 시행하지 못한 점도 황반부 분석의 한계점이라 할 수 있겠다.

결론적으로, 본 연구에서 저자들은 삼출성 연령관련황반변성에서 유리체강내 베바시주맙주입술에 대한 비반응군이 존재하며, 비반응군은 반응군에 비해 망막색소상피박리의 크기가 유의하게 더 큼을 확인할 수 있었다. 이를 통해, 삼출성 연령관련황반변성 환자들을 치료함에 있어 망막색소상피박리의 존재와 그 크기는 유리체강내 베바시주맙주입술에 대한 반응 정도를 예측하는 중요한 요소로 생각해 볼 수 있을 것이다. 그밖에, 통계적인 유의성을 보이지는 않았으나 비반응군은 반응군에 비해 연령이 높았고, 잠복 맥락막신생혈관이 존재하는 비율이 높았다. 또한, 장액성망막박리가 존재하는 비율은 적었으나 황반하출혈이 존재하는 비율은 더 높았다.

본 연구는 안과 영역에서 베바시주맙에 대한 비반응군이 존재함을 확인하고, 이러한 비반응군이 나타내는 임상적인 특성들에 대해 보고하는 연구이므로, 앞으로 삼출성 연령관련황반변성에서 유리체강내 베바시주맙주입술을 고려하는 안과 의사의 치료 계획 수립에 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다. 또한, 베바시주맙의 비반응군에 대한 연구를 위해 좀 더 많은 수의 환자를 대상으로 하는 전향적 연구, 나아가 다른 종류의 항 혈관내피성장인자 억제제에 대한 비교 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

- 1) Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
- 2) Klein R, Davis MD, Magli YL, et al. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991;98:1128-34.
- 3) Ferris FL 3rd. Senile macular degeneration: review of epidemiologic features. *Am J Epidemiol* 1983;118:132-51.
- 4) Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-2.
- 5) Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25:111-8.
- 6) Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2005;40:352-68.
- 7) Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol* 2007;144:850-7.
- 8) Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
- 9) Cleary CA, Jungkim S, Ravikumar K, et al. Intravitreal bevacizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration, 6 and 9 month results. *Eye* 2008;22:82-6.
- 10) 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.
- 11) Ferrara N, Damica L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:859-70.
- 12) Lucio-Eterovic AK, Piao Y, de Groot JF. Mediators of glioblastoma resistance and invasion during antivascular endothelial growth factor therapy. *Clin Cancer Res* 2009;15:4589-99.
- 13) Cao Y, Zhong W, Sun Y. Improvement of antiangiogenic cancer therapy by understanding the mechanisms of angiogenic factor interplay and drug resistance. *Semin Cancer Biol* 2009;19:338-43.
- 14) Francia G, Emmenegger U, Kerbel RS. Tumor-associated fibroblasts as "Trojan Horse" mediators of resistance to anti-VEGF therapy. *Cancer Cell* 2009;15:3-5.
- 15) Crawford Y, Kasman I, Yu L, et al. PDGF-C mediates the angiogenic and tumorigenic properties of fibroblasts associated with tumors refractory to anti-VEGF treatment. *Cancer Cell* 2009;15:21-34.
- 16) Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.
- 17) Cho M, Barbazetto IA, Freund KB. Refractory neovascular age-related macular degeneration secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2009;148:70-8.
- 18) Ghajarnia M, Kurup S, Eller A. The Therapeutic effects of intravitreal Bevacizumab in a patient with recalcitrant idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Semin Ophthalmol* 2007;22:127-31.
- 19) Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92:70-3.
- 20) Ritter M, Bolz M, Sacu S, et al. Effect of intravitreal ranibizumab in avascular pigment epithelial detachment. *Eye* 2010;24:962-8.

1) Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy.

- 21) Brancato R, Introini U, Bolognesi G, et al. ICGA-guided laser photocoagulation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:134-42.
- 22) el Matri L, Chebil A, Kort F, et al. Intravitreal injection of triamcinolone combined with bevacizumab for choroidal neovascularization associated with large retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:779-84.
- 23) Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:246-52.
- 24) Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR result. *Am J Ophthalmol* 2007;144:850-7.
- 25) Azad RV, Khan MA, Chanana B, Azad S. Intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration in an Indian population. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52:52-6.
- 26) Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al. Subgroup analysis of the MARINA Study of Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:246-52.
- 27) Sanders D, Peyman GA, Fishman G, et al. The toxicity of intravitreal whole blood and hemoglobin. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1975;197:255-67.
- 28) Toth CA, Morse LS, Hjelmeland LM, Landers MB 3rd. Fibrin directs early retinal damage after experimental subretinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 1991;109:723-9.

=ABSTRACT=

Anatomical Non-Responder to Intravitreal Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

Sung Woo Cho, MD, Jeong Hun Bae, MD, Su Jeong Song, MD

Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To analyze the characteristics of anatomical non-response to intravitreal bevacizumab (IVB) in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD).

Methods: Neovascular AMD patients who were treated with IVB were studied. A non-responder was defined as a patient whose eyes had no change in choroidal neovascularization (CNV) lesion size or fluorescein leakage and no change in foveal thickness (FT) after at least two administrations of IVB. Demographic findings and efficacy outcomes were compared between responders and non-responders based on patient gender, age, visual acuity (VA), FT, CNV lesion type, CNV lesion size, presence of serous retinal detachment (SRD), presence of pigment epithelial detachment (PED), PED size, and presence of sub-macular hemorrhage (SMH).

Results: Five patients (six eyes; 13.6%) were identified as non-responders to treatment with IVB. The mean age of the non-responder group (75.17 ± 3.66 yers) was greater ($p = 0.237$) than that of the responder group (71.89 ± 8.06 years), and the proportion of occult CNV (85.7% versus 55.3%, $p = 0.375$) was higher in the non-responder group, although there was no significant difference compared with that of the responder group. The PED size of the non-responder group ($4.42 \pm 1.56 \text{ mm}^2$) was significantly larger than that of the responder group ($1.51 \pm 2.33 \text{ mm}^2$, $p = 0.001$).

Conclusions: The authors report a group of patients in AMD with poor treatment response to IVB. The PED size of the non-responder group was confirmed to be significantly larger than that of the responder group.

J Korean Ophthalmol Soc 2010;51(11):1464-1470

Key Words: Age-related macular degeneration (AMD), Avastin, Bevacizumab, Non-responder

Address reprint requests to **Su Jeong Song, MD**
Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital
#108 Pyeong-dong, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea
Tel: 82-2-2001-2257, Fax: 82-2-2001-2262, E-mail: eye-su@hanmail.net