

망막중심정맥폐쇄에서 유리체강내 베바시주맙 주사 전 후에 망막전위도를 통한 망막기능의 평가

조인환 · 박태관 · 운영훈

순천향대학교 의과대학 부천병원 안과학교실

목적: 망막중심정맥폐쇄 환자에서 베바시주맙(Bevacizumab) 주사 전과 첫 3회 주사 동안의 망막전위도 변화를 알아보았다.
대상과 방법: 망막중심정맥폐쇄로 6주 간격 3회의 주사 후, 주사 전 및 매회 주사 4주 시점에서 시력측정, 빛간섭단층촬영 및 망막전위도를 시행할 수 있었던 13명 13안을 대상으로 하였다. 이를 이환되지 않은 반대안 13안의 매회 주사 4주 시점에서 측정된 망막전위도 결과와 비교하였다.
결과: 대상안의 망막전위도에서 암순응반응 b파, 최대복합반응 및 명순응반응의 a와 b파, 진동소파전위, 30 Hz 점멸반응 등의 진폭은 매회 주사 4주 시점에서 반대안에 비해 유의하게 감소해 있었다($p < 0.001$). 주사 전과 비교하여 2회 주사 동안 측정된 망막전위도 상기 인자 진폭의 점진적인 증가를 관찰할 수 있었으나($p < 0.001$), 2회와 3회 주사 후 시행한 망막전위도의 결과 사이에는 차이가 없었다($p > 0.05$).
결론: 유리체강내 베바시주맙 주사 후 망막중심정맥폐쇄 환자에서 황반부 기능의 호전과 망막전위도 모든 인자 진폭의 점진적인 증가를 관찰할 수 있었다.
<대한안과학회지 2011;52(9):1055-1062>

망막중심정맥폐쇄(central retinal vein occlusion, CRVO)는 망막혈관 질환 중의 하나로 성인에서의 유병률은 0.1-0.5%로 보고되고 있다.^{1,2} 고령에서 당뇨, 심혈관 질환, 고혈압 등의 전신 질환이 있거나, 혈전이 잘 생기는 혈액질환이 있는 경우에 주로 발생하게 되며, 특히 황반부종(macular edema), 유리체출혈(vitreous hemorrhage), 신생혈관녹내장(neovascular glaucoma) 등이 합병되면 심각한 시력의 저하를 일으키게 된다.

망막중심정맥폐쇄로 인해 망막의 허혈이 발생하게 되면, 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)가 유리체내에서 증가하게 된다.³ 이러한 혈관내피성장인자의 증가는 혈액망막장벽(blood-retinal barrier)의 파괴를 일으켜 황반부종, 신생혈관의 생성과 유리체출혈 등 망막중심정맥폐쇄와 관련된 합병증들을 일으키는 주된 인자로 작용하게 된다. 이를 근거로 최근에는 항혈관내피성장인자(Anti-VEGF)인 베바시주맙의 유리체강내 주사가 망막중심정맥폐쇄의 치료에 이용되고 있으며, 많은 연구에서

특별한 이상 반응(adverse effect) 없이 황반부종의 감소와 시력의 호전을 가져 왔다고 보고되고 있다.⁴⁻⁷

망막전위도(electroretinogram)검사는 비침습적이고, 객관적이며, 전체 망막의 기능을 반영할 수 있는 검사이다. 특히 망막전위도는 망막중심정맥폐쇄에서 망막 허혈의 정도⁸와 합병증 발생을 예측하는 데^{9,10} 유용하다고 알려져 있다. 이에 본 연구에서는 망막전위도를 이용하여 유리체강내 베바시주맙 주사를 시행 받은 망막중심정맥폐쇄 환자들을 대상으로 주사 전후의 망막 전위도 변화에 대해 알아 보고, 망막중심정맥폐쇄가 발생하지 않은 반대안의 결과와 비교해 보았다.

대상과 방법

대상

2008년 4월부터 2010년 6월까지 본 병원에서 단안의 망막중심정맥폐쇄로 6주 간격 3회의 주사 후 주사 전 및 매회 주사 4주 후 시점에서 시력측정, 빛간섭단층촬영 및 망막전위도를 시행할 수 있었던 13명 13안을 대상으로 연구를 진행하였다. 망막중심정맥폐쇄 이외에 시력의 저하를 유발할 수 있는 다른 질환이 있거나, 유리체절제술, 격자레이저치료나 유리체강내 트리암시놀론 주사 등을 시행받은 환자들

■ 접수 일: 2010년 9월 27일 ■ 심사통과일: 2011년 3월 13일
■ 게재허가일: 2011년 6월 5일

■ 책임저자: 박 태 관
경기도 부천시 원미구 중동 1174
순천향대학교 부천병원 안과
Tel: 032-621-5053, Fax: 032-621-5435
E-mail: genophilus@hanmail.net

은 대상에서 제외하였다. 망막중심정맥폐쇄가 발생하지 않은 반대안 13안에 대해서도 매회 주사 4주 후 시점에서 망막전위도를 시행하여 그 결과를 대상안과 비교하였다.

방법

안과적 검사

대상안에서 교정 검사, 안저 검사, 빛간섭단층촬영(Cirrus SD-OCT, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA)을 유리체강내 베바시주맵 주사 전과 각 주사의 4주 후에 반복하여 시행하였다.

빛간섭단층촬영은 Cirrus SD-OCT의 macular cube scan을 이용하여 시행하였으며, 망막색소상피(retinal pigment epithelium)에서 내경계막(internal limiting membrane)까지의 거리를 재어 중심황반두께(central foveal thickness)를 구하였다.

망막전위도 검사

망막전위도(electroretinogram)검사도 주사 전과 각 주사의 4주 후에 반복하여 시행하였다. 망막전위도 검사를 위해서 대상안과 반대안에 Mydrin-P® (0.5% tropicamide, 0.5% phenylephrine hydrochloride, Santen, Japan)를 5분 간격으로 3회 점안하여, 동공을 충분히 확대시킨 후 동일하게 30분간 암순응을 시행하였다. 양안을 0.5% proparacaine (Alcon, Fort worth, Texas, USA)으로 국소 점안 마취한 후 콘택트렌즈 전극을 삽입하였고, 기록전극은 Burian-Allen 전극을 사용하였으며, 삽입 시에는 1% methylcellulose를 소량 도포하였다. 접지전극은 검사안과 같은 쪽 귓볼에 부착하였으며, 기준전극은 이마의 중심에 부착하였다.

망막전위도는 UTAS-E3000 (LKC Technologies, Gaithersburg, MD)을 이용하여 International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV)의 표준검사인 암순응반응(rod response), 최대복합반응(maximal combined response), 진동소파전위(oscillatory potentials), 명순응반응(cone response)과 30 Hz 점멸반응(30 Hz flicker response)을 측정하였다.

암순응반응은 -24 dB (-0.0097 cd s/m²) 강도의 단일 백색 광으로 망막을 자극한 후, 2초 이상의 간격을 두고 5번의 반응을 얻어 이를 평균한 반응을 택하였고, 최대복합반응은 0 dB (2.4 cd s/m²)의 단일백색광으로 망막을 자극한 후 5초 이상의 간격을 두고 5번의 반응을 얻어 이를 평균한 반응을 택하였다. 이 반응에서는 a파의 끝에서부터 b파의 정점까지로 정한 b파의 진폭과, b파의 반응도달시간

을 측정하였다. 암순응반응과 최대복합반응에서의 high cut은 500 Hz, low cut은 0.3 Hz로 하였다. 진동소파전위는 0 dB의 단일백색광으로 high cut은 500 Hz, low cut은 75 Hz로 하였으며, 15초 이상의 간격을 두고 3회의 반응을 얻어 이를 평균한 반응으로 하였다. 진동소파전위에서는 파형 1, 2, 3 진폭의 합과 반응도달시간을 측정하였다. 그 후 10분 동안 명순응을 시행한 후에 명순응반응검사를 시작하였다. 주변조명은 30 cd/m²로 유지하고, 0 dB의 단일 백색광을 사용하였으며, high cut은 500 Hz, low cut은 0.3 Hz로 하였고, 1초 이상의 간격을 두고 5번의 반응을 얻어 이의 평균값을 구했다. 이 반응에서는 a파와 b파의 진폭과 반응도달시간을 측정하였다. 마지막으로, 30 Hz의 점멸자극을 주어, high cut은 500 Hz, low cut은 0.3 Hz으로 하여 추체의 반응을 기록하였는데, 초기의 수초간의 반응은 기록하지 않고 그 이후의 반응을 기록하여 10초 동안 평균하여 검사치를 얻었다. 모든 검사와 반응의 정점 선택은 동일한 검사자에 의해 시행되어 검사자 간의 차이로 인한 오차를 배제하였다.

통계 분석

통계 분석은 SPSS (Version 11.5, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하여 망막전위도 각 파형의 평균과 표준 편차를 구하여 시행하였다. 대상안에서 매회 주사 후의 망막전위도 변화를 분석하기 위해 반복 측정 분산(repeated measure ANOVA)을 시행한 후 Bofferoni로 사후 검정을 시행하였다. 또한 매회 주사 4주 후 시점에서의 대상안과 반대안의 망막전위도 차이의 비교에는 Wilcoxon rank sum test를 시행하였다. p-value는 0.05 미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

대상안은 13명 13안으로, 평균 연령은 60.2 ± 13.0세였으며, 남자는 6안, 여자는 7안이었다.

시력과 중심황반두께

대상안에서 주사 전 logMAR 시력의 평균과 표준편차는 1.4 ± 0.4이었으며, 1회 주사 4주 후에는 1.1 ± 0.4로 주사 전에 비해 유의하게 증가하였고(p<0.05), 2회 주사 4주 후에는 0.8 ± 0.2로 1회 주사 4주 후에 비해 유의하게 증가하였다(p<0.05). 그러나 3회 주사 4주 후에는 0.7 ± 0.2로 2회 주사 4주 후에 비해 유의하게 증가하지 않았다(p>0.05) (Table 1).

Table 1. Background characteristics and changes in visual acuity (VA) and central foveal thickness (CFT) in thirteen patients with central retinal vein occlusion (CRVO)

Patient	Sex	Age	Disease	CRVO eyes	CRVO eyes (Pre [*])		CRVO eyes (1st [†])		CRVO eyes (2nd [‡])		CRVO eyes (3rd [§])	
					VA (logMAR)	CFT (μm) [#]	VA	CFT	VA	CFT	VA	CFT
1	F	81	CRVO [¶]	Left	0.7	580	0.5	242	0.3	218	0.3	214
2	F	62	CRVO	Right	1.5	734	1.2	509	0.8	329	0.7	245
3	M	55	CRVO	Right	1.5	584	1.1	454	0.7	256	0.7	238
4	F	60	CRVO	Left	1.3	624	1	324	1	287	0.8	221
5	M	72	CRVO	Left	0.5	324	0.4	421	0.4	187	0.4	225
6	M	52	CRVO	Right	1.7	656	1.7	395	1.4	344	1	215
7	F	73	CRVO	Left	1.7	564	1.3	654	1	341	1	278
8	F	44	CRVO	Right	1.5	503	1.1	190	0.8	183	0.8	190
9	F	32	CRVO	Right	1.7	253	1.3	213	1	170	1	280
10	M	58	CRVO	Right	1.4	540	1.3	502	1.1	234	1	241
11	M	58	CRVO	Left	2	634	1.4	452	1	240	1	250
12	M	64	CRVO	Right	1.4	534	1	354	1	244	0.8	256
13	F	72	CRVO	Left	1.7	522	1.3	454	0.8	254	0.7	264
Average (mean ± SD)		60.2 ± 13.0			1.4 ± 0.4	542.5 ± 129.7	1.1 ± 0.4	397.2 ± 131.5	0.8 ± 0.2	252.8 ± 58.4	0.7 ± 0.2	239.8 ± 26.4

*Pre = baseline. †1st = Ocular examination and OCT was performed at 4 weeks after the 1st intravitreal bevacizumab injection; ‡2nd = Ocular examination and OCT was performed at 4 weeks after the 2nd intravitreal bevacizumab injection; §3rd = Ocular examination and OCT was performed at 4 weeks after the 3rd intravitreal bevacizumab injection; ||VA = best corrected visual acuity (logMAR). #CFT = central foveal thickness; ¶CRVO = central retinal vein occlusion.

대상안에서 주사 전 중심황반두께의 평균과 표준편차는 542.5 ± 129.7 μm이었으며, 1회 주사 4주 후에는 397.2 ± 131.5 μm로 주사 전에 비해 유의하게 감소하였고 ($p < 0.05$), 2회 주사 4주 후에는 252.8 ± 58.4 μm로 1회 주사 4주 후에 비해 유의하게 감소하였다 ($p < 0.05$). 그러나 3회 주사 4주 후에는 239.8 ± 26.4 μm로 2회 주사 4주 후에 비해 유의하게 감소하지 않았다 ($p > 0.05$) (Table 1).

망막전위도 검사 결과

암순응반응

매회 주사 4주 후 시점에서 반대안의 암순응 b파의 진폭은 각각 127.4 ± 10.1 μV, 128.2 ± 20.8 μV, 133.3 ± 25.7 μV, 129.9 ± 35.7 μV로 시점에 따른 변동을 보였으나 유의한 차이를 보이지는 않았다 ($p > 0.05$). 대상안에서 주사 전 암순응반응 b파의 진폭은 39.3 ± 16.3 μV로 반대안에 비해 진폭이 유의하게 감소되어 있었다 ($p < 0.001$). 1회 주사 4주 후 진폭은 67.8 ± 14.0 μV로 주사 전에 비해 유의하게 증가하였으나 ($p < 0.001$), 반대안과는 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.001$). 2회 주사 4주 후의 진폭은 84.5 ± 11.5 μV로 1회 주사 4주 후에 비해 유의하게 증가하였으나 ($p < 0.001$), 반대안과는 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.001$). 3회 주사 4주 후의 진폭은 83.3 ± 5.9 μV로 2회 주사 4주 후에 비해 유의한 차이는 없었고 ($p > 0.05$), 3회 주사가 끝난 후에도 대상안의 진폭은 반대안에 비해 유의하게 감소

되어 있었다 ($p < 0.001$). 각 주사 후 반응도달시간은 유의한 차이가 없었다 ($p > 0.05$, Table 2, Fig. 1A).

최대복합반응

매회 주사 4주 후 시점에서 최대복합반응 a파의 진폭은 각각 85.3 ± 8.4 μV, 92.5 ± 15.4 μV, 90.35 ± 9.9 μV, 87.50 ± 15.5 μV로 시점에 따른 변동을 보였으나 유의한 차이를 보이지는 않았다 ($p > 0.05$). 대상안에서 주사 전 최대복합반응 a파의 진폭은 39.7 ± 10.7 μV로 반대안에 비해 진폭이 유의하게 감소되어 있었다 ($p < 0.001$). 1회 주사 4주 후 진폭은 58.0 ± 6.8 μV로 주사 전에 비해 유의하게 증가하였으나 ($p < 0.001$), 반대안과는 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.001$). 2회 주사 4주 후의 진폭은 74.7 ± 6.8 μV로 1회 주사 4주 후에 비해 유의하게 증가하였으나 ($p < 0.001$), 반대안과는 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.001$). 3회 주사 4주 후의 진폭은 72.6 ± 7.4 μV로 2회 주사 4주 후에 비해 유의한 차이는 없었고 ($p > 0.05$), 3회 주사가 끝난 후에도 대상안의 진폭은 반대안에 비해 유의하게 감소되어 있었다 ($p < 0.001$). 각 주사 후 반응도달시간은 차이가 없었다 ($p > 0.05$) (Table 2, Fig. 1B).

매회 주사 4주 후 시점에서 최대복합반응 b파의 진폭은 각각 279.0 ± 22.5 μV, 287.5 ± 35.4 μV, 271.4 ± 39.5 μV, 269.9 ± 35.8 μV로 시점에 따른 변동을 보였으나 유의한 차이를 보이지는 않았다 ($p > 0.05$). 대상안에서 주사 전 최대복합반응 b파의 진폭은 35.3 ± 13.6 μV로 반대안에

Table 2. The changes in ERG parameters after intravitreal bevacizumab injection in CRVO eye group and fellow eye group

ERG parameters	Fellow eyes (Pre [†])		CRVO eyes (Pre)		Fellow eyes (1st)		CRVO eyes (2nd [‡])		Fellow eyes (2nd)		CRVO eyes (3rd [§])	
	Amp	Imp [#]	Amp	Imp	Amp	Imp	Amp	Imp	Amp	Imp	Amp	Imp
Rod-b wave (mean ± SD)	127.4 ± 10.1	118.8 ± 9.5	39.3 ± 16.3	117.6 ± 7.6	128.2 ± 20.8	115.8 ± 12.8	67.8 ± 14.0	117.4 ± 13.1	117.8 ± 3.4	129.9 ± 35.7	116.8 ± 12.5	83.3 ± 5.9
Maximal combined response (mean ± SD)												
a-wave	85.3 ± 8.4	20.1 ± 2.7	39.7 ± 10.7	21.5 ± 1.6	92.5 ± 15.4	22.1 ± 2.8	58.0 ± 6.8	23.2 ± 2.6	21.9 ± 2.2	87.5 ± 15.5	22.9 ± 14.2	72.6 ± 7.4
b-wave	279.0 ± 22.5	62.1 ± 3.7	35.3 ± 13.6	62.5 ± 5.2	287.5 ± 35.4	63.24 ± 3.4	94.3 ± 22.6	60.3 ± 5.8	62.4 ± 8.2	269.9 ± 35.8	58.4 ± 6.2	162.6 ± 17.5
b/a ratio	3.3	0.9	0.9	3.2	3.2	3.3	1.6	2.2	3.2	3.2	2.2	2.2
Sum of oscillatory potentials (mean ± SD)	164.5 ± 24.8	56.7 ± 12.5	156.5 ± 34.9	104.2 ± 11.4	159.8 ± 14.5	153.5 ± 24.3	133.2 ± 5.6	133.2 ± 5.6	153.5 ± 24.3	133.2 ± 5.6	131.3 ± 7.6	117.5 ± 4.2
Cone response (mean ± SD)												
a-wave	43.4 ± 11.5	14.3 ± 2.3	11.0 ± 5.3	14.2 ± 1.2	41.2 ± 22.7	14.9 ± 1.5	24.2 ± 2.8	14.7 ± 3.5	14.5 ± 3.1	42.5 ± 11.3	14.2 ± 4.8	35.7 ± 3.2
b-wave	105.0 ± 19.4	36.2 ± 10.8	36.4 ± 5.4	36.4 ± 3.7	98.9 ± 21.6	35.8 ± 2.9	53.6 ± 11.8	35.5 ± 5.2	37.1 ± 2.3	104 ± 4.1	37.5 ± 4.1	86.4 ± 8.8
30 Hz flicker	75.1 ± 11.4	27.8 ± 3.3	25.7 ± 6.1	28.6 ± 4.9	71.1 ± 13.9	28.7 ± 2.4	45.4 ± 8.8	29.4 ± 10.9	28.9 ± 3.2	77.3 ± 19.8	29.2 ± 2.7	62.3 ± 8.8

*Pre = baseline; [†]1st = ERG was performed at 4 weeks after the 1st intravitreal bevacizumab injection; [‡]2nd; ERG was performed at 4 weeks after the 2nd intravitreal bevacizumab injection; [§]3rd = ERG was performed at 4 weeks after the 3rd intravitreal bevacizumab injection; ^{||}Amp (μV) = mean ± standard deviation of amplitude (microvolt); [#]Imp (ms) = mean ± standard deviation of implicit time (millisecond); [¶]p < 0.001.

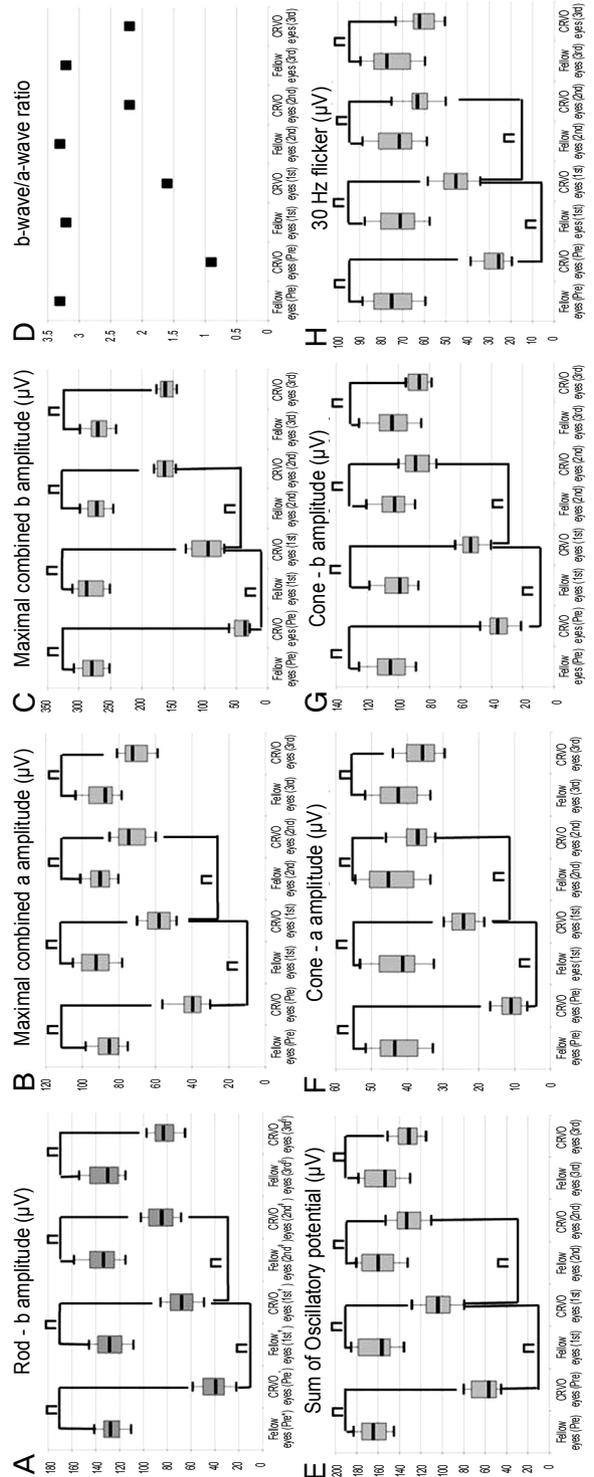


Figure 1. Boxplots show serial changes in ERG parameters (A-C, E-H) and graph shows changing of b-wave/a-wave ratio (D) in CRVO eye group and fellow eye group. *Pre = baseline; [†]1st = ERG was performed at 4 weeks after the 1st intravitreal bevacizumab injection; [‡]2nd = ERG was performed at 4 weeks after the 2nd intravitreal bevacizumab injection; [§]3rd = ERG was performed at 4 weeks after the 3rd intravitreal bevacizumab injection; [¶]p < 0.001.

비해 진폭이 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.001$). 1회 주사 4주 후 진폭은 $94.3 \pm 22.6 \mu\text{V}$ 로 주사 전에 비해 유의하게 증가하였으나($p < 0.001$), 반대안과는 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 2회 주사 4주 후의 진폭은 $163.7 \pm 20.1 \mu\text{V}$ 로 1회 주사 4주 후에 비해 유의하게 증가하였으나($p < 0.001$), 반대안과는 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 3회 주사 4주 후의 진폭은 $162.6 \pm 17.5 \mu\text{V}$ 로 2회 주사 4주 후에 비해 유의한 차이는 없었고($p > 0.05$), 3회 주사가 끝난 후에도 대상안의 진폭은 반대안에 비해 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.001$). 각 주사 후 반응도달시간은 차이가 없었다($p > 0.05$) (Table 2, Fig. 1C).

망막의 허혈 정도를 나타내는 b파/a파 비의 경우 매회 주사 4주 후 시점에서 반대안은 3.3, 3.2, 3.3, 3.2로 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$). 대상안에서 주사 전 0.9로 a파에 비해 b파가 더 많이 감소된 소견을 보였고, 1회 주사 4주 후에는 1.6, 2회 주사 4주 후에는 2.2으로 호전되는 소견을 보였다. 그러나 3회 주사 4주 후에는 2.2으로 나타나 2회 주사 4주 후에 비해 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$) (Table 2, Fig. 1D).

진동소파전위

매회 주사 4주 후 시점에서 진동소파전위의 진폭은 각각 $164.5 \pm 24.8 \mu\text{V}$, $156.5 \pm 34.9 \mu\text{V}$, $159.8 \pm 14.5 \mu\text{V}$, $153.50 \pm 24.3 \mu\text{V}$ 로 시점에 따른 변동을 보였으나 유의한 차이를 보이지는 않았다($p > 0.05$). 대상안에서 주사 전 진동소파전위의 진폭은 $56.7 \pm 12.5 \mu\text{V}$ 로 반대안에 비해 진폭이 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.001$). 1회 주사 4주 후 진폭은 $104.2 \pm 11.4 \mu\text{V}$ 로 주사 전에 비해 유의하게 증가하였으나($p < 0.001$), 반대안과는 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 2회 주사 4주 후의 진폭은 $133.2 \pm 5.6 \mu\text{V}$ 로 1회 주사 4주 후에 비해 유의하게 증가하였으나($p < 0.001$), 반대안과는 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 3회 주사 4주 후의 진폭은 $131.3 \pm 7.6 \mu\text{V}$ 로 2회 주사 4주 후에 비해 유의한 차이는 없었고($p > 0.05$), 3회 주사가 끝난 후에도 대상안의 진폭은 반대안에 비해 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.001$) (Table 2, Fig. 1E).

명순응반응

매회 주사 4주 후 시점에서 명순응반응 a파의 진폭은 각각 $43.4 \pm 11.5 \mu\text{V}$, $41.2 \pm 22.7 \mu\text{V}$, $45.2 \pm 13.5 \mu\text{V}$, $42.50 \pm 11.3 \mu\text{V}$ 로 시점에 따른 변동을 보였으나 유의한 차이를 보이지는 않았다($p > 0.05$). 대상안에서 주사 전 명순응반응 a파의 진폭은 $11.0 \pm 5.3 \mu\text{V}$ 로 반대안에 비해 진폭이 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.001$). 1회 주사 4주

후 진폭은 $24.2 \pm 2.8 \mu\text{V}$ 로 주사 전에 비해 유의하게 증가하였으나($p < 0.001$), 반대안과는 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 2회 주사 4주 후의 진폭은 $37.0 \pm 7.3 \mu\text{V}$ 로 1회 주사 4주 후에 비해 유의하게 증가하였으나($p < 0.001$), 반대안과는 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 3회 주사 4주 후의 진폭은 $35.7 \pm 3.2 \mu\text{V}$ 로 2회 주사 4주 후에 비해 유의한 차이는 없었고($p > 0.05$), 3회 주사가 끝난 후에도 대상안의 진폭은 반대안에 비해 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.001$). 각 주사 후 반응도달시간은 차이가 없었다($p > 0.05$) (Table 2, Fig. 1F).

매회 주사 4주 후 시점에서 명순응반응 b파의 진폭은 각각 $105.0 \pm 19.4 \mu\text{V}$, $98.9 \pm 21.6 \mu\text{V}$, $102.4 \pm 29.5 \mu\text{V}$, $104.0 \pm 12.1 \mu\text{V}$ 로 시점에 따른 변동을 보였으나 유의한 차이를 보이지는 않았다($p > 0.05$). 대상안에서 주사 전 명순응반응 b파의 진폭은 $36.4 \pm 5.4 \mu\text{V}$ 로 반대안에 비해 진폭이 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.001$). 1회 주사 4주 후 진폭은 $53.6 \pm 11.8 \mu\text{V}$ 로 주사 전에 비해 유의하게 증가하였으나($p < 0.001$), 반대안과는 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 2회 주사 4주 후의 진폭은 $89 \pm 10.5 \mu\text{V}$ 로 1회 주사 4주 후에 비해 유의하게 증가하였으나($p < 0.001$), 반대안과는 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 3회 주사 4주 후의 진폭은 $86.4 \pm 8.8 \mu\text{V}$ 로 2회 주사 4주 후에 비해 유의한 차이는 없었고($p > 0.05$), 3회 주사가 끝난 후에도 대상안의 진폭은 반대안에 비해 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.001$). 각 주사 후의 반응도달시간은 차이가 없었다($p > 0.05$) (Table 2, Fig. 1G).

30 Hz 점멸 반응

매회 주사 4주 후 시점에서 30 Hz 점멸 반응의 진폭은 각각 $75.1 \pm 11.4 \mu\text{V}$, $71.1 \pm 13.9 \mu\text{V}$, $71.6 \pm 21.9 \mu\text{V}$, $77.3 \pm 19.8 \mu\text{V}$ 로 시점에 따른 변동을 보였으나 유의한 차이를 보이지는 않았다($p > 0.05$). 대상안에서 주사 전 30 Hz 점멸 반응의 진폭은 $25.7 \pm 6.1 \mu\text{V}$ 로 반대안에 비해 진폭이 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.001$). 1회 주사 4주 후 진폭은 $45.4 \pm 8.8 \mu\text{V}$ 로 주사 전에 비해 유의하게 증가하였으나($p < 0.001$), 반대안과는 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 2회 주사 4주 후의 진폭은 $63.2 \pm 7.5 \mu\text{V}$ 로 1회 주사 4주 후에 비해 유의하게 증가하였으나($p < 0.001$), 반대안과는 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 3회 주사 4주 후의 진폭은 $62.3 \pm 8.8 \mu\text{V}$ 로 2회 주사 4주 후에 비해 유의한 차이는 없었고($p > 0.05$), 3회 주사가 끝난 후에도 대상안의 진폭은 반대안에 비해 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.001$). 각 주사 후의 반응도달시간은 차이가 없었다($p > 0.05$) (Table 2, Fig. 1H, Fig. 2).

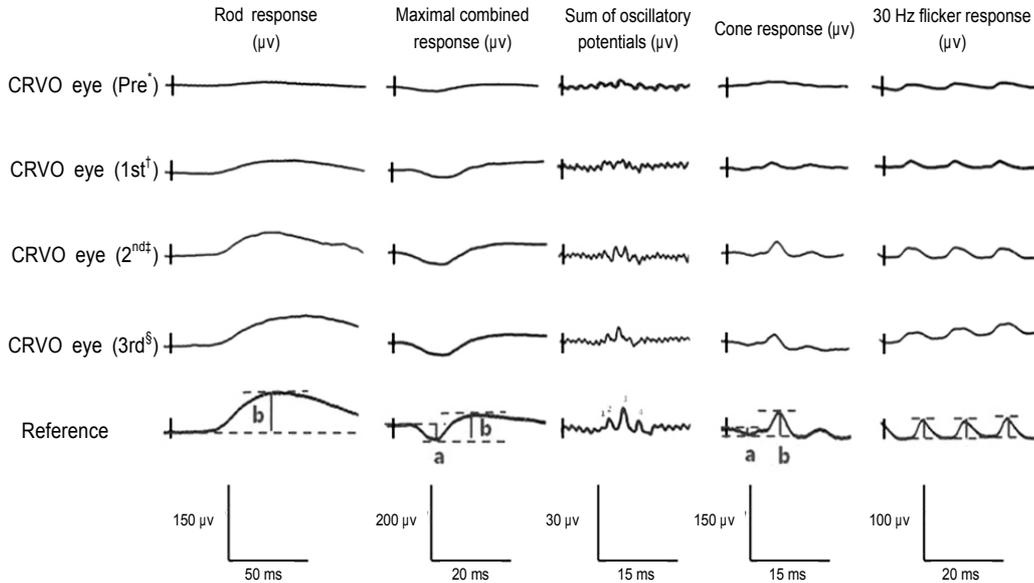


Figure 2. Representative standard ERG traces recorded from CRVO eye of one 58-year-old male after intravitreal bevacizumab injection. Reference ERG wave shows the measurement of ERG parameters. The amplitudes of rod-b wave were measured from the baseline to the peak of the wave. The amplitudes of maximal combined-a wave and cone-a wave were measured from the baseline to the through of the wave. The amplitudes of maximal combined-b and cone-b wave were measured from the through of the a wave to the peak of the b wave. The sum of oscillatory potential amplitude was automatically calculated by ERG program. The 30 Hz flicker responses were obtained from average of wave amplitudes during 10 seconds and were automatically calculated by ERG program as well. *Pre = baseline; †1st = ERG was performed at 4 weeks after the 1st intravitreal bevacizumab injection; ‡2nd = ERG was performed at 4 weeks after the 2nd intravitreal bevacizumab injection; §3rd = ERG was performed at 4 weeks after the 3rd intravitreal bevacizumab injection.

유리체강내 베바시주맵 주사로 인한 안압 상승, 백내장 발생, 안내염, 망막박리 및 혈압 상승 등의 전신적인 합병증은 관찰되지 않았다.

고 찰

망막중심정맥폐쇄가 발생한 환자에서 유리체강내 베바시주맵 주사 후의 효과에 대해서는 많은 연구가 이루어져 왔다.⁴⁻⁷ 그러나 이전의 연구들에서는 망막중심정맥폐쇄로 인한 황반부종에 대한 연구가 대부분이었으며, 빛간섭단층촬영을 이용한 중심황반두께의 변화나 시력의 호전 여부에 초점이 맞추어져 있었다. 본 연구에서도 유리체강내 베바시주맵 주사 후 중심 황반 두께가 유의하게 감소하고, 시력이 호전되어 이전의 연구와 유사하게, 중심외를 포함한 황반부의 기능적, 해부학적 회복을 확인할 수 있었다.

그러나 망막중심정맥의 폐쇄로 인한 기능 감소는 황반부에만 국한되는 것이 아니라, 망막 전체의 기능 감소를 일으킨다.¹⁰ 망막중심정맥폐쇄는 동정맥 교차부위에서 두꺼워진 망막 중심 동맥으로 인한 망막중심정맥의 폐쇄로 인해서나, 혈관 내피세포의 손상이나 혈액점도의 증가 등으로

발생한 혈전이 사상판 부위에서 정맥을 막아 발생하게 된다.¹¹ 망막중심정맥의 폐쇄가 발생하게 되면, 주로 내층망막에는 허혈이 발생하게 되고, 망막혈관의 폐쇄로 인해 혈관 내의 액체가 새어나와 망막 전층에 부종과 출혈을 일으키게 되어, 맥락막 혈관에 의해 혈류 공급을 받는 외층 망막에도 손상이 발생하게 된다.¹² 즉, 망막중심정맥폐쇄가 발생하게 되면, 망막 전 층의 기능이 감소하게 되며, 이러한 망막 전 층의 손상은 망막전위도의 변화로 나타나게 된다.^{13,14}

망막중심정맥폐쇄에서 유리체강내 베바시주맵 주사 후 망막의 전기생리학적 변화 특히 망막의 기능 변화에 대해서는 소수의 연구만이 이루어져 왔다. Shetty et al¹⁵은 황반부종을 일으킬 수 있는 망막분지정맥폐쇄, 망막중심정맥폐쇄, 당뇨병성망막병증에서 망막전위도를 이용하여 유리체강내 베바시주맵 주사 후의 변화에 대해 연구하였으나, 1회 주사 후 1, 2주의 결과만을 비교하였으며, 각 질환별로 구분지어 연구를 진행하지 않아 그 결과를 망막중심정맥폐쇄 환자에 적용하기에는 한계가 있었다. 또한 Moschos and Moschos¹⁶의 연구에서는 망막중심정맥폐쇄 환자에서 유리체강내 베바시주맵 주사 후 다국소망막전위도(multifocal electroretinogram)의 변화를 살펴 보았는데, 망막 전체의

기능을 분석하지 않았고, 다국소망막전위도의 ring1과 ring2만을 분석하여 황반부 기능 변화만을 평가했다는 점에서 본 연구와는 차이를 보였다.

본 연구에서는 망막전위도가 검사실의 환경이나 환자의 협조에 따라 수치의 변동이 심하고, 검사 시점에 따라 차이가 있을 수 있어 대상안의 망막전위도 검사와 같은 시점에 반대안의 망막전위도 검사를 시행하여 이를 비교하였다. 반대안의 망막전위도 값은 각 검사 시점마다 차이를 보이긴 하였지만 그 평균값을 비교하였을 때에는 유의한 차이가 없었다. 이를 통해 주사 후 대상안의 망막전위도 변화가 신뢰성을 가질 수 있을 것으로 생각한다.

망막중심정맥폐쇄에서 망막의 전층에서 손상이 발생함은 주사 전의 대상안에서 망막전위도상 압순응반응의 b파, 최대복합반응의 a와 b파, 진동소파전위, 명순응반응의 a와 b파, 그리고 30 Hz 점멸반응의 진폭이 반대안에 비해 감소되어 있는 것으로 확인되었다. 대상안에서 1회 주사 4주 후에는 주사 전에 비해 압순응반응의 b파, 최대복합반응의 a와 b파, 진동소파전위, 명순응반응의 a와 b파, 그리고 30 Hz 점멸반응의 진폭이 유의하게 증가되는 소견을 보였고, 2회 주사 4주 후에도 망막전위도상 압순응반응의 b파, 최대복합반응의 a와 b파, 진동소파전위, 명순응반응의 a와 b파, 그리고 30 Hz 점멸반응의 진폭이 1회 주사 4주 후에 비해 유의하게 증가되는 양상을 보였다. 그러나 3회 주사 4주 후에는 2회 주사 4주 후에 비해 망막전위도상 압순응반응의 b파, 최대복합반응의 a와 b파, 진동소파전위, 명순응반응의 a와 b파, 그리고 30 Hz 점멸반응의 진폭이 유의하게 증가하는 결과를 보이지 않았으며, 이런 결과에 비추어 볼 때 지속적인 망막전위도 진폭의 증가가 일어나는 것이 아니라 일정한 한계가 있을 것으로 생각된다. 망막의 허혈 정도를 반영하는 b파/a파 비의 경우에도 주사 전에는 0.9로 측정되어 허혈이 심한 상태로 나타났으나, 1회와 2회의 주사 후 b파/a파의 비가 호전되고 망막의 허혈 정도가 감소하는 소견을 보였고, 2회와 3회 주사에는 차이를 보이지 않았다. 이렇듯 망막중심정맥폐쇄 환자에서 유리체강내 베바시주맙 주사 후 망막 전위도 모든 인자의 유의한 증가 소견이 관찰되었다.

본 연구는 대상 환자의 수가 작다는 점, 치료를 시행하지 않은 망막중심정맥폐쇄 환자의 망막전위도 변화를 대조군으로 설정하지 못하여 망막전위도 진폭의 증가에 있어 자연적인 회복으로 인한 망막전위도 진폭의 증가를 배제할 수 없다는 점, 망막중심정맥폐쇄를 허혈성과 비허혈성으로 구분하지 않았다는 점에서 한계를 가지지만, 망막중심정맥폐쇄 환자에서 초기 3회의 유리체강내 베바시주맙 주사 후 망막전위도 변화를 살펴 보았다는 점에서 의의를 가진다

하겠다. 본 연구의 결과를 바탕으로 향후 좀 더 많은 환자를 대상으로 장기적으로 추적 관찰하고, 적절한 대조군을 설정하여 유리체강내 베바시주맙 주사의 효과를 살펴보고 효과적인 주사 횟수를 정하는 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

- 1) Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:133-41; discussion 141-3.
- 2) Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1243-7.
- 3) Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2009;116:87-93.
- 4) Guthoff R, Meigen T, Hennemann K, Schrader W. Comparison of bevacizumab and triamcinolone for treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion--a matched-pairs analysis. *Ophthalmologica* 2010;224:126-32.
- 5) Spandau UH, Ihloff AK, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:555-6.
- 6) Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 2006;25:279-84.
- 7) Choi SW, Kim HW, Yun IH. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:707-15.
- 8) Oh JW, Yun IH. The usefulness of standard electroretinogram in classification of central retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:1789-96.
- 9) Karpe G, Germanis M. The prognostic value of the electroretinogram in thrombosis of the retinal veins. *Acta Ophthalmol Suppl* 1962;70:202-29.
- 10) Breton ME, Quinn GE, Keene SS, et al. Electroretinogram parameters at presentation as predictors of rubeosis in central retinal vein occlusion patients. *Ophthalmology* 1989;96:1343-52.
- 11) Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:371-422.
- 12) Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, et al. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual acuity in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1644-9.
- 13) Matsui Y, Katsumi O, Sakaue H, Hirose T. Electroretinogram b/a wave ratio improvement in central retinal vein obstruction. *Br J Ophthalmol* 1994;78:191-8.
- 14) Chen H, Wu D, Huang S, Yan H. The photopic negative response of the flash electroretinogram in retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol* 2006;113:53-9.
- 15) Shetty R, Pai SA, Vincent A, et al. Electrophysiological and structural assessment of the central retina following intravitreal injection of bevacizumab for treatment of macular edema. *Doc Ophthalmol* 2008;116:129-35.

16) Moschos MM, Moschos M. Intraocular bevacizumab for macular edema due to CRVO. A multifocal-ERG and OCT study. Doc

Ophthalmol 2008;116:147-52.

=ABSTRACT=

Electroretinographic Assessment of the Retinal Function during Intravitreal Bevacizumab Injections in Central Retinal Vein Occlusion

In Hwan Cho, MD, Tae Kwann Park, MD, PhD, Young-Hoon Ohn, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Purpose: To investigate the changes of electroretinogram (ERG) at baseline and during the first 3 injections of intravitreal bevacizumab in central retinal vein occlusion (CRVO) patients.

Methods: Thirteen eyes of 13 CRVO patients who received 3 injections of intravitreal bevacizumab at 6-week intervals and who could be examined for visual acuity, optical coherence tomography and ERG at 4 weeks after each injection were included in the present study. In addition, the ERG results of the unaffected fellow eyes group at 4 weeks after each injection were compared with the CRVO eyes group.

Results: Amplitudes of rod b wave, a and b waves of maximal combined response and cone response, oscillatory potentials and 30-Hz flicker significantly decreased in the CRVO eyes group than the fellow eyes group at 4 weeks after each injection ($p < 0.001$). After injection, amplitudes of all the above-mentioned ERG parameters gradually increased during the 1st and the 2nd injection ($p < 0.001$). However, there was no significant difference at 4 weeks after the 2nd and 3rd injections ($p > 0.05$).

Conclusions: After intravitreal bevacizumab injection, macular functions significantly improved and amplitudes of all ERG parameters gradually increased in CRVO patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2011;52(9):1055-1062

Key Words: Central retinal vein occlusion, Electroretinogram, Intravitreal bevacizumab injection

Address reprint requests to **Tae Kwann Park, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital
#1174 Jung-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea
Tel: 82-32-621-5053, Fax: 82-32-621-5435, E-mail: genophilus@hanmail.net