

## Zone 1 미숙아망막병증에서 레이저 광응고술과 유리체강내 베바시주맵 주입술의 효과

최 원 · 허 환

전남대학교 의과대학 안과학교실

**목적:** Zone I 미숙아망막병증에서 레이저 광응고술과 유리체강내 베바시주맵 주입술을 동시에 시행한 후 효과 및 안정성에 대하여 알아보려고 하였다.

**대상과 방법:** Plus 징후를 동반한 Zone I 미숙아망막병증으로 진단받고 레이저 광응고술과 유리체강내 베바시주맵 주입술을 동시에 시행한 환자 중 치료 후 12개월 이상 추적관찰이 가능하였던 7명 12안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

**결과:** 평균 재태기간은 30+2주, 평균출생 체중은 1437 ± 478 g, 평균 경과관찰기간은 14.7 ± 2.0개월이었으며, 평균 수태 후 연령 36+3주에 plus 징후를 동반한 Zone I 미숙아망막병증으로 진단받고 레이저 광응고술과 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행하였다. 12안 모두에서 술 후 평균 10.1 ± 2.4일째 plus 징후가 소실되었으며, 12개월 이상의 최종 경과관찰 시 11안(91.7%)에서 해부학적으로 성공한 결과를 보였으며, 국소 및 전신적인 합병증은 관찰되지 않았다.

**결론:** Plus 징후를 동반한 Zone I 미숙아망막병증에서 레이저 광응고술과 유리체강내 베바시주맵 주입술은 효과적이며 장기간에 걸친 안정성 평가가 필요할 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2012;53(1):120-126〉

미숙아 망막병증은 정상적인 망막혈관 발현이 여러 가지 외부요인들로 인해 정지되면서 혈관의 성장이 된 부분과 무 혈관 부위의 경계에서 신생혈관과 세포조직이 일어나는 질환으로 1942년 Terry가 처음 보고한 이후 지난 50년간 소아 실명의 중요한 원인이 되고 있다.<sup>1</sup> 1950년대에 미숙아 망막병증의 중요한 원인이 미숙아에 대한 산소투여요법이 알려진 후 산소 사용이 제한되었으며 그로 인하여 미숙아 망막증의 발생 빈도가 감소되었으나, 최근 1000 g 미만의 저출생 체중아의 생존율이 계속 증가 추세에 있어 미숙아망막병증 또한 다시 증가 추세를 보이고 있다.<sup>2,3</sup> 특히 Zone I 미숙아망막병증은 매우 넓은 범위의 망막혈관 미형성부위가 존재하고 병의 경과가 급속히 진행하기 때문에 레이저 광응고술의 성공률이 0-60%로 Zone II의 경우보다 좋지 못한 것으로 알려져 있다.<sup>4-9</sup>

혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor,

VEGF)는 혈관신생을 유도하며, 혈관 투과성을 증가시키는 인자로서, 미숙아망막병증에서도 전방 및 유리체강내 VEGF 농도가 증가되어 있다고 알려져 있다.<sup>10,11</sup> 이러한 혈관내피세포성장인자를 억제하는 베바시주맵(Avastin®, genentech, South San Francisco, CA, USA)은 쥐 항체에서 유도된 전체 길이의, 인간화된 단클론성의 항체로서, 원래 전이성 대장암 환자에서 5-플루오로우라실(fluorouracil, FU)과 함께 전신적 항암치료의 보조 요법으로 혈관주사제로 사용이 승인된 약제이다.<sup>12,13</sup> 안과영역에서는 맥락막신생혈관, 망막중심 및 분지정맥폐쇄에 의한 황반부종과 당뇨망막병증 등에서 이용이 되고 있으며, 최근 미숙아망막병증에서도 사용되고 있다.<sup>14-18</sup>

미숙아의 망막에서 혈관내피세포성장인자는 신경망막의 두 층에서 발현이 되며, 안쪽의 신경축삭층과 상대적으로 바깥쪽의 속핵층으로 나눌 수 있다. 망막혈관 생성은 이러한 신경축삭층의 정상세포와 속핵층의 층 가운데에 위치한 물러세포에서 망막혈관이 생성되고 있는 부위보다 선행한 부위에서 혈관내피세포성장인자를 발현하여 조절하게 된다. 미숙아망막병증에서는 이러한 세포들에서 발생한 신호에 의해 출생 후 치료 목적의 높은 산소압에서 전사가 감소하여 혈관생성이 중단되고, 산소압이 감소하면 과도한 전사가 유발되어 무혈관 부위에서 혈관신생을 일으킨다.<sup>19</sup>

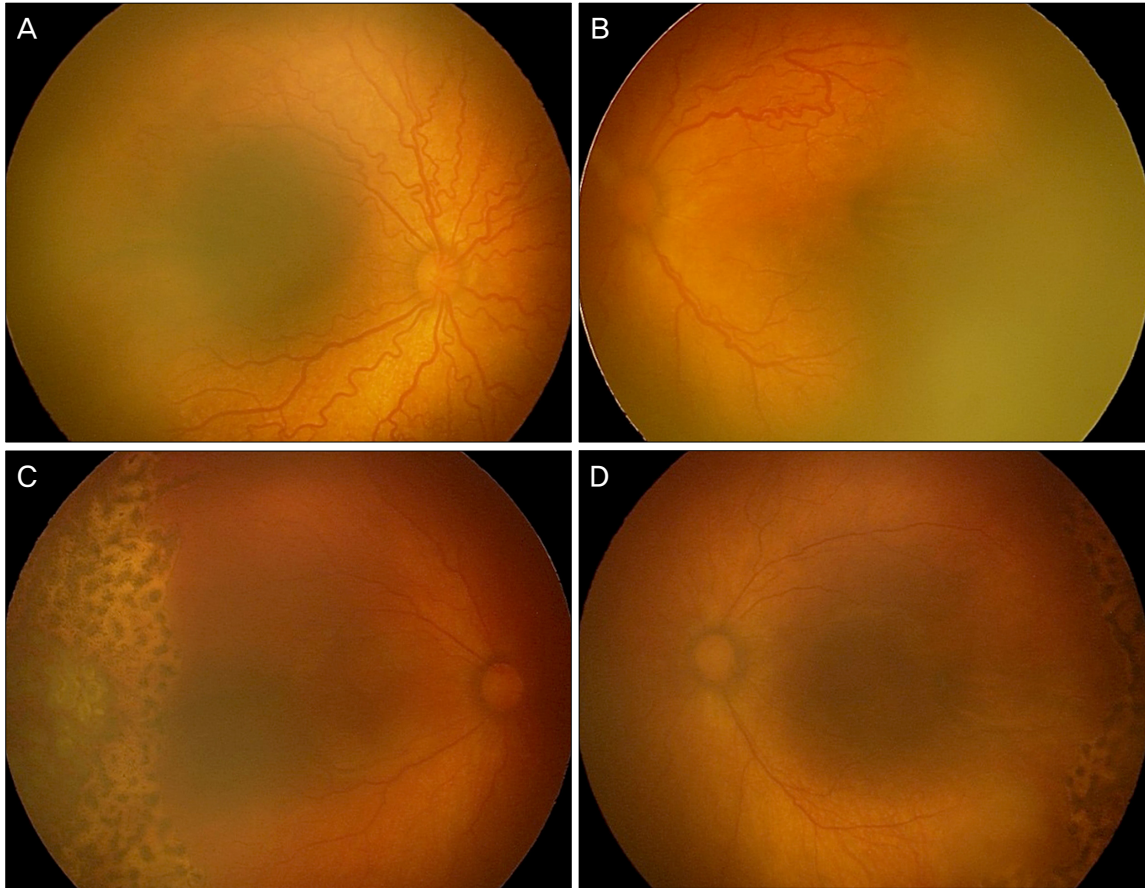
저자들은 레이저 광응고술 치료만으로 예후가 좋지 않은

■ 접 수 일: 2011년 3월 16일 ■ 심사통과일: 2011년 6월 9일  
■ 게재허가일: 2011년 11월 23일

■ 책임저자: 허 환

광주시 동구 제봉로 42  
전남대학교병원 안과  
Tel: 062-220-6743, Fax: 062-227-1642  
E-mail: eyegod@jnu.ac.kr

\* 본 논문의 요지는 2010년 대한안과학회 제104회 학술대회에서 구연으로 발표되었음.



**Figure 1.** Case 2. Fundus findings at preoperative (A, B) and 12 days after diode laser photocoagulation and intra-vitreous bevacizumab injection (C, D). (A, B) Zone I retinopathy of prematurity with severe plus disease and flat neovascularization. (C, D) Note retinopathy of prematurity regression with resolution of plus disease. More continued peripheral vascularization over the laser scar in temporal retina.

Zone I 미숙아망막병증에서 유리체강내 이미 생성된 혈관내 피세포성장인자를 중화시키는 유리체강내 베바시주맙 주입술과 레이저 광응고술과 같이 시행 받은 눈을 후향적으로 분석하여 치료효과와 안정성에 대하여 알아보고자 하였다.

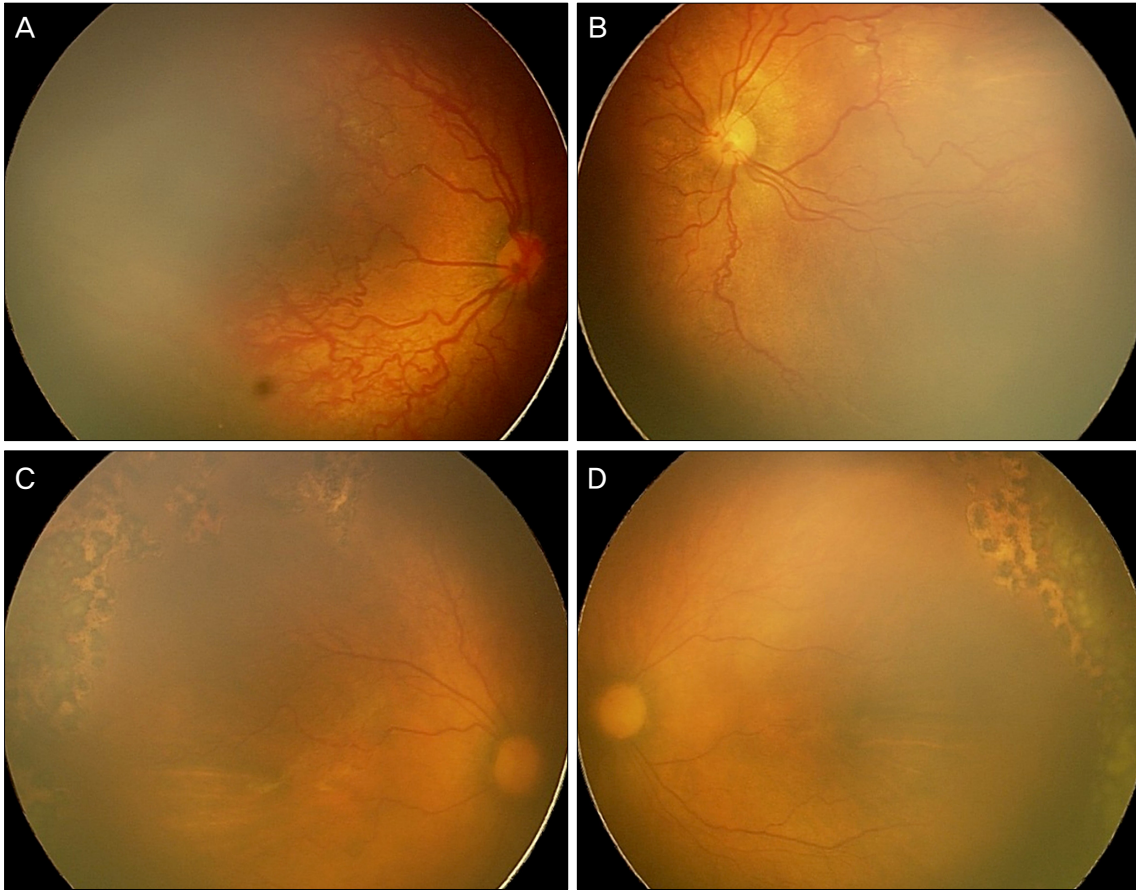
## 대상과 방법

2008년 12월부터 2010년 2월까지 본원에서 plus 징후를 동반한 Zone I 미숙아망막병증으로 진단받고 레이저 광응고술과 유리체강내 베바시주맙 주입술을 동시에 시행 받은 환자 중 치료 후 12개월 이상 추적관찰 가능하였던 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였으며, 본 대학병원의 임상시험윤리위원회의 승인을 받았다. 환자의 재태 연령, 출생 시 체중, 최초 검사일, 치료 시 연령, 경과관찰 기간, 레이저 횟수, 수술 후 plus 징후 및 미숙아망막병증 소실 기간, 해부학적 치료성공 여부와 국소적 및 전신적 합병증 발생 유무 등을 알아보았다.

안저검사를 시행하기 위해 1시간 전부터 0.5% tropica-

mide/0.5% phenylephrine (Mydrin-P®, Santen, Osaka, Japan)을 한 방울씩 5분 간격으로 3회 점안하여 산동 시킨 후 0.5% proparacaine (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, TX, US)을 점안 후 유아용 개점기를 끼운 후 20D 렌즈와 도상검안경을 사용하였다. 주변부 관찰을 용이하게 하기 위해 소아용 공막압박기를 사용하였다.

미숙아망막병증의 분류는 미숙아망막병증 분류 위원회의 국제 분류를 사용하였다.<sup>20</sup> Zone 1은 국제 분류에 따라 시신경과 황반부 거리의 2배를 반지름으로 하는 범위로 하였고, Zone I 내 일부 망막에만 혈관형성이 되어있고 심한 plus 징후를 동반하며 명확한 병기를 보이지 않으며 편평한 신생혈관과 단락을 보이는 경우를 AP-ROP (aggressive posterior-retinopathy of prematurity)로 정의하였다. 수술은 미숙아망막병증이 진단된 후 72시간 이내에 가능한 빨리 시행하였으며, 단일 술자에 의해 시행되었고, 발생 가능한 부작용을 설명하고 약품의 승인되지 않은 사용에 대한 동의서를 받았다. 다이오드 레이저 광응고술(Iris Medical Instruments, Inc, Mountainview, CA, USA)은 전



**Figure 2.** Case 5. Fundus findings at preoperative (A, B) and 10 days after diode laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab injection (C, D). (A, C) Right eye, (B, D) left eye. (A, B) Zone I retinopathy of prematurity with very severe plus disease and severe flat neovascularization. (C, D) Note resolution of plus disease and flat neovascularization. More continued peripheral vascularization in temporal retina.

신마취하에서 소아용 개검기를 끼운 상태에서 20D 렌즈를 이용하여 시행하였고 산동 방법은 위와 동일하게 하였다. 치료 부위는 망막외섬유혈관증식이 발생한 부위의 무혈관 영역으로 한정하여 레이저 시술을 하였고 응고반 사이의 간격을 1/2 응고반 직경으로 하여 연속적인 광응고를 시행하였다. 레이저 광응고술 시행 시 레이저 세기는 150 mW에서 시작하여 회백색의 뚜렷한 응고반이 생기는 것을 목표로 하여 세기는 150-400 mW 내에서 조절하였고, 레이저 지속시간은 300 msec로 시행하였다. 주변부 망막의 치료를 위해서는 공막압박기를 사용하였다.

유리체강내 주사는 레이저광응고술 후 수술실에서 무균 방법으로 다음과 같이 시행하였다. 주사 전 5% 포비돈 요오다인(povidone iodine)으로 눈꺼풀주위와 눈썹을 문질러 소독한 후 마지막에 눈 표면에 포비돈 요오다인 한 방울을 떨어뜨렸다. 소독된 개검기를 눈꺼풀 사이에 끼우고 베바시주맙(0.03 ml; 0.75 mg)을 30 gauge 바늘이 달린 1 ml 주사기를 이용하여 하이측의 윤부에서 1.25 mm 되는 지점에서 섬모체 평면부를 통하여 유리체강 속으로 주사하였다.

항생제(Cravit®, Santen, Osaka, Japan) 점안을 하루 4회 일주일간 시행하였다.

안저검사는 Zone II에 plus 징후가 없이 3기인 경우나 plus 징후가 있으면서 1기인 경우와 Zone I에 plus 징후가 없이 1기나 2기인 경우는 1주일에 2회씩, Zone II에 plus 징후가 없이 2기인 경우와 Zone I에 미숙아망막병증이 없는 경우는 1주일마다, Zone II에 plus가 없거나 1기인 경우는 2주마다 검사하였고, 술 후 1주일간은 매일, 1개월까지 일주일에 2회, 3개월까지는 2주 간격으로 시행하였고 그 이후로는 1개월에 1회씩 시행하는 것을 기본으로 하였으며, 퇴행이 늦거나 진행될 경우에는 더 자주 관찰하였다.<sup>21</sup> 매 검사시마다 plus 징후의 소실과 미숙아망막병증의 진행 및 레이저시술과 유리체강내 주사로 발생할 수 있는 합병증을 관찰하였고 의무기록의 주관적 해석으로 인한 오류를 줄이기 위하여 미숙아망막병증의 퇴행을 plus 징후와 활동성 망막외섬유혈관증식의 사라짐으로 정의하였다.<sup>22</sup> 또한, 12개월째 경과관찰 시 조절마비굴절검사를 시행하였다.

본 연구의 결과 판정은 도상검안경 검사에 의한 12개월

**Table 1.** Characteristics of eyes undergoing diode laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity

Case	Sex	Gestational age (wk)	Birth weight (g)	Eye	Age of diagnosis & treatment (wk)	Stage at first treatment	Follow up periods (mon)	Laser burn	Times to plus signs disappearance (wk)	Structural outcome	Systemic/local complications	Associated systemic disorder	Apgar score at 5 minute
1	M	30 <sup>+2</sup>	1470	OD	34 <sup>+5</sup>	AP-ROP	17	1425	1 <sup>+5</sup>	UF	None	PDA, RDS, IVH	8
				OS				1265	1 <sup>+5</sup>	F	None		
2	M	29 <sup>+5</sup>	1260	OD	33 <sup>+6</sup>	AP-ROP	17	1206	1 <sup>+1</sup>	F	None	PDA, RDS	7
				OS				1412	1 <sup>+1</sup>	F	None		
3	M	33 <sup>+1</sup>	1940	OD	37 <sup>+1</sup>	AP-ROP	13	1043	2	F	None	RDS, sepsis	7
				OS				1234	2	F	None		
4	F	27 <sup>+2</sup>	920	OD	33 <sup>+5</sup>	AP-ROP	14	1189	1 <sup>+1</sup>	F	None	PDA, RDS, BPD	6
				OS				1354	1 <sup>+1</sup>	F	None		
5	M	32	2100	OD	36 <sup>+1</sup>	AP-ROP	12	1438	1 <sup>+3</sup>	F	None	RDS	7
				OS				1245	1 <sup>+3</sup>	F	None		
6	F	29 <sup>+1</sup>	850	OS	34 <sup>+6</sup>	AP-ROP	15	1150	1 <sup>+3</sup>	F	None	PDA, RDS, necrotizing colitis	7
7	F	29 <sup>+1</sup>	1010	OD	33 <sup>+3</sup>	2	15	1158	1	F	None	PDA, RDS, BPD	8

AP-ROP = aggressive posterior retinopathy of prematurity; UF = unfavorable; F = favorable, PDA = patent ductus arteriosus, RDS = respiratory distress syndrome; IVH = intraventricular hemorrhage; BPD = bronchopulmonary dysplasia.

제의 해부학적인 결과로 하였는데 CRYO-ROP 연구에서 정한 기준에 따라 성공과 실패로 판정하였다. 즉, 성공한 경우는 망막외섬유혈관막의 퇴행에서 주변부 망막의 변성, 황반부 망막이 이측방향으로 끌림이 있는 것까지, 즉 반흔기 분류 I, II에 해당할 때로 하였고, 실패한 경우는 후극부의 망막박리(stage IVb), 황반부 주름과 후수정체섬유증식증으로 인한 매체혼탁이 있는 경우로 정하였다.<sup>23</sup>

## 결 과

7명 12안에서 plus 징후를 동반한 Zone I 미숙아망막병증이 진단되어 레이저 광응고술과 유리체강내 베바시주맙 주입술을 시행하였다. 남녀 성비는 4:3, 평균 재태기간 30+2주, 평균 몸무게 1437 ± 478 g였으며 평균 추적기간은 14.7 ± 2.0개월이었다. 각각의 환자의 재태연령, 출생 시 체중, 수술 전 미숙아망막병증의 병기, 진단 시 연령, 경과관찰기간, 레이저 시행횟수, plus 징후 및 미숙아망막병증 소실 시기, 해부학적 성공 유무와 국소 및 전신적 합병증 유무는 Table 1과 같다. 미숙아망막병증 진단 시 병기는 2기가 1안, AP-ROP가 11안이었다. 모든 환자에서 수술 다음날부터 plus 징후가 감소하기 시작했으며, 미숙아망막병증 및 plus 징후가 완전히 소실되는 기간은 평균 10.1 ± 2.4일이 걸렸고, 평균 레이저 조사 개수는 한눈에 1260 ± 124개였다. 시술 도중 서맥과 같은 전신적인 부작용과 각막, 홍채, 수정체 화상 등은 발생하지 않았으며, 망막외섬유

혈관증식 경계부위에 소량의 망막 앞 출혈을 제외한 망막출혈이나, 맥락막 파열, 유리체 출혈, 망막박리 등의 술 후 초기 합병증 및 유리체강내 베바시주맙에 의한 고혈압, 혈전색전증, 신장 부전 등의 전신적인 합병증은 발생하지 않았다. 수술 후 7명 12안 모두에서 치료 한 달 이내에 plus 징후의 소실 및 미숙아망막병증의 퇴행이 관찰되었고, 12개월 이상의 경과관찰 기간 중 해부학적으로 11안(91.7%)에서 치료가 성공하였으며, 1안(8.3%)에서는 수술 후 4개월째 전체 견인망막박리가 발생하여 타 병원으로 전원하여 수술을 시행하였다. 해부학적으로 치료가 성공한 11안에서 추가적인 수술이나 처치는 필요하지 않았다. 12개월째 조절마비 굴절검사상 구면대응치가 원시인 경우가 3안(27.3%), 근시인 경우가 8안(72.7%)이었으며, 원시 중에서 3디옵터 이상인 경우가 1안(33.3%)이었고, 근시 중에서 -6디옵터 이상의 고도근시는 1안(12.5%)이었다. 현재까지 황반부 견인과 베바시주맙에 의한 정상 망막혈관 성장장애 및 중추신경 발달장애 등의 후기 합병증은 발생하지 않았다(Fig. 1, 2).

## 고 찰

미숙아망막병증은 미숙아의 무혈관 망막으로부터 형성되는 혈관생성인자가 망막의 신생혈관을 생성함으로써 생겨나는 망막질환으로 알려져 있으며, 병의 경과 중 30-75%에서는 망막병증이 자연히 퇴행하여 약 10-30%의 경우에서만 심한 만성 반흔기로 진행되는 것으로 알려져 있다.<sup>24,25</sup>



이 중 Zone I 미숙아망막병증은 치료를 필요로 하는 미숙아 망막병증의 약 10%를 차지하는 비교적 드문 질환으로서, 매우 넓은 범위의 망막혈관 미형성 부위가 존재하고 병의 경과가 급속히 진행하기 때문에 레이저 광응고술의 치료효과가 Zone II의 경우보다 나쁘고 냉동치료술의 효과도 좋지 못하다고 알려져 있다. CRYO-ROP 연구에서는 3개월간 경과관찰 하였을 때 냉동치료술만으로 77.8%에서, ET-ROP 연구에서는 9개월 동안 경과관찰 하였을 때 레이저 광응고술만으로 55.2%에서, 다른 연구들에서도 레이저 광응고술만으로 40%에서 100%까지 해부학적으로 실패한 결과를 보였다고 보고하였다.<sup>4-9</sup>

혈관내피세포성장인자는 이합체 당단백으로서 혈관내피세포의 폐쇄막(tight junction)에 존재하는 단백질에 영향을 주어 신생혈관을 발생시키고 혈관 투과성을 증가시켜 허혈성 망막병증을 유발하는 것으로 알려져 있다. 항혈관내피세포성장인자인 베바시주맵은 2004년 3월 미국식품의약국(Food and Drug Administration)의 승인을 받아 전이성 대장암에 대해 화학치료법으로 사용되고 있으며, 단일클론항체로 혈관내피세포성장인자에 결합하여 이들의 활성을 억제하는 특성을 가지고 있으며, 현재 안과적 영역에서는 당뇨망막병증, 망막정맥폐쇄, 연령관련 황반변성 등에서 흔히 사용되고 있다.<sup>14-16,26-28</sup> 혈관내피세포성장인자는 미숙아망막병증에서는 이들의 발현이 증가되어 있어 망막외섬유혈관증식 및 신생혈관을 생성하여 유리체출혈, 증식성막이나 망막박리를 일으키는데 관여하는 중요한 인자로 알려져 있다.<sup>19,29</sup> 최근 4기 미숙아망막병증에서 Sato et al<sup>10</sup>은 유리체강내 혈관내피세포성장인자가 증가되어 있다고 하였으며, Nonobe et al<sup>11</sup>은 유리체강내 베바시주맵 주입술 후 유리체강내와 방수내 증가되어 있는 혈관내피세포성장인자가 감소한다고 보고하였다.

따라서, 혈관내피세포성장인자의 발현 억제는 신생혈관생성을 억제하며 혈관 투과성을 감소시켜 미숙아망막병증을 효과적으로 치료할 수 있을 것으로 생각되며, 최근 예후가 불량한 Zone I 및 Zone II 미숙아망막병증에 대해서도 유리체강내 베바시주맵 주입술이 여러 술자에 의해 시도되었다. Shah et al<sup>30</sup>이 2007년 AP-ROP에서 레이저광응고술 후 발생한 전안부허혈에 유리체강내 베바시주맵주입술을 시행하여 성공적으로 치료했음을 최초로 보고하였고, Kusaka et al<sup>17</sup>은 Zone I과 II의 3기와 4기의 미숙아망막병증에서 레이저 광응고술과 유리체강내 베바시주맵주입술을 동시에 시행한 후 15개월까지 경과관찰 하였을 때, 23안 중 20안(87%)에서 미숙아망막병증이 감소하거나 안정된 상태를 보였다고 보고하였고, Mintz-Hittner and Kuffel<sup>18</sup>은 유리체강내 베바시주맵 주입술만으로 AP-ROP와 Zone I

과 II의 3기 미숙아망막병증 22안에서 22안(100%) 모두 안정된 상태를 보였다고 하였다. 또한, Chung et al<sup>31</sup>은 Zone I의 3단계 미숙아망막병증 1예에서 레이저광응고술과 유리체강내 베바시주맵 주입술을 동시에 시행하고 3개월간 경과관찰 하였을 때 즉각적인 plus 징후 소실과 미숙아망막병증의 감소를 보였고 전신적 및 국소적인 합병증은 관찰되지 않았다고 보고하였다.

본 연구에서 저자들은 다른 연구에서와 마찬가지로 레이저광응고술로 허혈성 조직에서의 혈관내피세포성장인자의 생성을 억제하고 유리체강내 베바시주맵 주입술로 유리체강내에 이미 생성된 혈관내피세포성장인자의 활성도를 감소시키는 효과를 예상하여, Zone I 미숙아망막병증만 대상으로 하여 두 가지 치료를 동시에 시행하였다.<sup>7</sup> 전체 12안 중 11안에서 치료 후 12개월에 미숙아망막병증은 퇴행되었고 안정적인 소견을 보여 91.7%의 치료성공률을 보였으며, 이는 레이저광응고술만 시행하였을 때의 성공률이 0-60%인 것과 비교하면, plus 징후를 동반한 Zone I 미숙아망막병증에서 레이저 광응고술과 유리체강내 베바시주맵 주입술을 동시에 시행하는 것은 효과적인 치료법임을 의미한다고 하겠다.<sup>4,6,8,9</sup> 또한, Lee et al<sup>32</sup>은 Zone II 3기 미숙아망막병증에서 다이오드 레이저 광응고술만을 시행하였을 경우는 plus 징후가 소실되는데 평균 2.3주가 걸리고 유리체강내 베바시주맵 주입술을 동시에 시행하였을 경우에는 1주가 걸렸다고 보고하였고, 본 연구에서도 이와 유사하게 치료 다음 날부터 plus 징후가 감소하는 소견을 보이고 평균 10.1일에 소실되는 결과를 보여, 레이저 광응고술과 유리체강내 베바시주맵 주입술을 동시에 시행하는 것이 빠른 효과를 보임을 알 수 있었다.

하지만, 항혈관내피세포성장인자는 미숙아에서 정상적인 혈관생성과 장기 발달에 영향을 줄 수 있으며, 성인에서는 전신적으로 투여하였을 때 고혈압, 혈전색전과 신부전 등을 일으킬 수 있다.<sup>33</sup> 특히, 미숙아에서 혈관내피세포성장인자는 중추신경계 및 망막발달 과정에 영향을 미치는 중요한 인자로서 유리체강내 베바시주맵 주입 시 전신적으로 흡수된 항혈관내피세포성장인자는 이론적으로 중추신경계 및 정상 망막발달 과정의 장애를 유발할 수 있다.<sup>34</sup> 현재까지 1세 미만의 영아에서 유리체강내 베바시주맵 주입의 안정성에 대한 체계적인 연구는 없는 실정이지만, 최근 Children's Oncology Group의 보고에 의하면 1세 미만에서 매 2주마다 15 mg/kg까지 정맥내 베바시주맵 주입은 전신적인 합병증을 일으키지 않는다고 하였다.<sup>35</sup> 아직까지 영아에서 유리체강내 베바시주맵의 안전용량에 대해서는 확립된 바가 없지만, 성인의 안전 용량이 1.25 mg 이하이며, 신생아의 유리체가 성인에 비해 50% 정도 작음을 고려할 때

본 연구에서는 타 연구와 유사하게 0.75 mg을 주입하였다.<sup>17,18,31</sup> 영아에서 유리체강내 주사는 전신 주사 용량과 비교하여 약 60배 정도 적다. 본 연구에서는 경과관찰 기간 중 이와 관련된 전신적인 합병증은 발생하지 않았고, 지금까지 미숙아망막병증에서 유리체강내 베바시주맙주입술을 시행한 다른 연구들에서도 전신부작용은 없었지만 이에 대한 위험성을 배제할 수는 없기 때문에 경과관찰 중 주의 깊은 관찰이 필요하리라 생각된다.

본 연구의 단점으로는 대상환자의 수가 적고, 경과관찰 기간이 길지 않은 점, 유리체강내 베바시주맙 주입술을 단독으로 시행하지 않아 이의 효과를 다른 통상적인 치료와 비교하지 못한 점, 레이저 광응고술만 단독으로 시행하지 못해 동일 병원에서의 대조군의 부재 및 술자 한 명에 의한 결과해석으로 인한 주관적 해석 가능성 등이 있을 수 있다. 하지만, 본 연구에서는 기존의 Zone I 미숙아망막병증에서 레이저 광응고술을 시행한 다른 보고들보다 높은 해부학적 성공률을 보여 레이저 광응고술과 더불어 유리체강내 베바시주맙 주입술을 동시에 시행하는 것은 효과적인 치료 방법으로 생각된다.

본 연구에서는 Zone I의 미숙아망막병증을 대상으로 하여 plus 징후를 동반한 경우 병기와 상관없이 진단 후 72시간 이내에 레이저 광응고술과 유리체강내 베바시주맙 주입술을 동시에 시행하였고, 12안 중 11안이 AP-ROP였음에도 불구하고 약 92%의 성공률을 보였으며, 이와 관련된 전신적 및 국소적인 합병증도 관찰되지 않았다. 따라서, plus 징후를 동반한 Zone I 미숙아망막병증에서 레이저광응고술 단독치료보다 유리체강내 베바시주맙 주입술을 동시에 시행하는 것은 치료효과가 빠르며, 치료 후 1년 이내의 국소적 및 전신적 합병증 발생 가능성이 낮은 비교적 안전한 치료가 될 수 있을 것으로 생각된다. 추후, 장기간 경과관찰을 통해 전신적인 합병증 및 영아에서의 유리체강내 베바시주맙의 안전용량과 시력 및 굴절 등의 기능적인 치료효과에 대해서도 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

- 1) Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1942;40:262-84.
- 2) Kinsey VE. Retrolental fibroplasia; cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *AMA Arch Ophthalmol* 1956;56:481-543.
- 3) Lanman JT, Guy LP, Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *J Am Med Assoc* 1954;155:223-6.
- 4) Kychenthal A, Dorta P, Katz X. Zone I retinopathy of prematurity: clinical characteristics and treatment outcomes. *Retina* 2006;26(7 Suppl):S11-5.
- 5) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. *Arch Ophthalmol* 1990;108:195-204.
- 6) Early Treatment For Retinopathy Of Rematurity Cooperative Group. Revised indication for the treatment of retinopathy of prematurity: results of early treatment for ROP randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-96.
- 7) Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol* 2006;142:46-59.
- 8) Katz X, Kychenthal A, Dorta P. Zone I retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2000;4:373-6.
- 9) O'Keefe M, Lanigan B, Long VW. Outcome of zone I retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:614-6.
- 10) Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Vitreous levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009;116:1599-603.
- 11) Nonobe NI, Kachi S, Kondo M, et al. Concentration of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of eyes with advanced retinopathy of prematurity before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Retina* 2009;29:579-85.
- 12) Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bava-cizumab combination therapy. *Oncology* 2005;69 Suppl 3:25-33.
- 13) Skilling JR, Johnson DH, Miller K, et al. Arterial thromboembolic events (ATEs) is a pooled analysis of 5 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:S196.
- 14) Seo JW, Park IW. Intravitreal bevacizumab for treatment of diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:17-22.
- 15) Velez-Montoya R, Fromow-Guerra J, Burgos O, et al. The effect of unilateral intravitreal bevacizumab (avastin), in the treatment of diffuse bilateral diabetic macular edema: a pilot study. *Retina* 2009;29:20-6.
- 16) Chung EJ, Hong YT, Lee SC, et al. Prognostic factors for visual outcome after intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1241-7.
- 17) Kusaka S, Shima C, Wada K, et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1450-5.
- 18) Mintz-Hittner HA, Kuffel RR. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 2008;28:831-8.
- 19) Stone J, Itin A, Alon T, et al. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci* 1995;15:4738-47.
- 20) Gole GA, Ells AL, Katz X, et al. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
- 21) Hardy RJ, Good WV, Dobson V, et al. Multicenter trial of early treatment for retinopathy of prematurity: study design. *Control Clin Trials* 2004;25:311-25.
- 22) Coats DK, Miller AM, Brady McCreery KM, et al. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation. *Ophthalmology* 2004;111:1894-8.
- 23) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity, preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-9.

- 24) Robinson R, O'Keefe M. Cryotherapy for retinopathy of prematurity--a prospective study. *Br J Ophthalmol* 1992;76:289-91.
- 25) Gunn TR, Easdown J, Outerbridge EW, Aranda JV. Risk factors in retrolental fibroplasias. *Pediatrics* 1980;65:1096-100.
- 26) 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.
- 27) Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:806-16.
- 28) Barakat MR, Kaiser PK. VEGF inhibitors for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:637-46.
- 29) Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18:4-25.
- 30) Shah PK, Narendran V, Tawansy KA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:75-6.
- 31) Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1727-30.
- 32) Lee JY, Chae JB, Yang SJ, et al. Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1257-62.
- 33) Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.
- 34) Wu WC, Lai CC, Chen KJ, et al. Long-term tolerability and serum concentration of bevacizumab (avastin) when injected in newborn rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3701-8.
- 35) Glade Bender JL, Adamson PC, Reid JM, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of bevacizumab in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008;26:399-405.

=ABSTRACT=

## Effect of Laser Photocoagulation and Intravitreal Bevacizumab Injection on Zone I Retinopathy of Prematurity

Won Choi, MD, Hwan Heo, MD

*Department of Ophthalmology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea*

**Purpose:** To evaluate the efficacy and safety of laser photocoagulation and intravitreal injection of bevacizumab in zone I ROP (retinopathy of prematurity) accompanied with plus signs.

**Methods:** We performed a retrospective analysis of the records of 12 eyes of 7 premature infants with zone I ROP accompanied with plus signs, treated with diode laser photocoagulation and intravitreal injection of bevacizumab that were followed-up for at least 12 months.

**Results:** Mean gestational age was 30 + 2 weeks, mean birth weight was 1437 ± 478 g, mean follow-up period was 14.7 ± 2.0 months and mean age of diagnosis was 36 + 3 weeks. Plus signs were disappeared after an average of 10.1 ± 2.4 postoperative days in all 12 eyes. The outcome was favorable in 11 (91.7%) of 12 treated eyes after a minimum of 12 months of follow-up. No local or systemic complications were observed.

**Conclusions:** Laser photocoagulation and intravitreal injection of bevacizumab are effective and safe for treatment of zone I ROP accompanied with plus signs and require long-term follow-up.

*J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53(1):120-126

**Key Words:** Bevacizumab, Laser photocoagulation, Retinopathy of prematurity

---

Address reprint requests to **Hwan Heo, MD**

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Hospital  
#42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea  
Tel: 82-62-220-6743, Fax: 82-62-227-1642, E-mail: eyegod@jnu.ac.kr