

녹내장 환자에서 유리체강 내 베바시주맙 주사가 망막신경섬유층에 미치는 영향

Changes in the Retinal Nerve Fiber Layer after Intravitreal Injections of Bevacizumab in Glaucoma Patients

박창현 · 이기일 · 박혜영 · 이진해 · 김인태 · 박찬기

Chang Hyun Park, MD, Kee Il Lee, MD, Hae Young Park, MD, Jin Hae Lee, MD, In Tae Kim, MD,
Chan Kee Park, MD, PhD

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 안과 및 시과학교실

Department of Ophthalmology and Visual Science, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To examine retinal nerve fiber layer (RNFL) changes after intravitreal injection of bevacizumab in patients with or without underlying glaucoma.

Methods: A total of 104 eyes of 104 patients with retinal disease undergoing intravitreal injection of bevacizumab were prospectively investigated. Bevacizumab injections (1.25/0.05 mg/mL) were performed using a standardized technique. In the patient who had pretreatment with intraocular pressure (IOP)-lowering medication, 1 drop of brimonidine was instilled 30 minutes before the injection. Before and after the intravitreal injections, the patients were monitored for IOP and evaluated with optical coherence tomography using Stratus at least 3 months after the injection.

Results: Thirty minutes after injection, 6.4% of patients had an IOP over 30 mm Hg in the non-pretreatment group while no patient had an IOP over 30 mm Hg in the pretreatment group. In eyes with only retinal diseases, the RNFL thickness did not change significantly after the injection regardless of pretreatment, whereas in eyes with underlying glaucomatous damage and no pretreatment, significant decrease in RNFL thickness was observed at the superior ($p = 0.036$) and temporal ($p = 0.048$) sectors of the optic nerve head without pretreatment.

Conclusions: Intravitreal injection of bevacizumab did not typically cause significant changes in RNFL thickness; however, in eyes with underlying glaucoma without pretreatment, a significant decrease in RNFL thickness was observed in the superior and temporal sectors of the optic nerve head. Therefore, applying IOP-lowering pretreatment medication before intravitreal injection of bevacizumab is required for protection of RNFL in glaucoma patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(5):693-701

Key Words: Bevacizumab, Intraocular pressure, Retinal nerve fiber layer thickness

유리체강 내 항혈관내피세포성장인자(anti-VEGF) 주입
술은 맥락막 신생혈관, 당뇨병성 망막병증, 그 외 다양한

망막 혈관 질환 등을 치료하는 데 널리 이용되고 있다. 이
는 다양한 망막 질환 치료에 획기적인 변화를 가져왔지만
동반 가능한 부작용에 대한 주의 또한 필요하다. 베바시주
맙과 같은 비선택적 항혈관내피세포성장인자 약물은 인체
에 해로운 병리 작용을 일으키는 병리적 혈관내피세포성장
인자(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)를 억제할
뿐만 아니라, 시력과 망막중심오목의 혈액 순환을 유지하
는 데 필수적인 생리적 혈관내피세포성장인자까지 억제한다

■ Received: 2013. 7. 8. ■ Revised: 2013. 11. 15.

■ Accepted: 2014. 3. 15.

■ Address reprint requests to **Chan Kee Park, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Seoul St. Mary's Hospital,
#222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea
Tel: 82-2-2258-6199, Fax: 82-2-2258-1196
E-mail: ckpark@catholic.ac.kr

© 2014 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

다.^{1,2} 그 결과, 산화질소(nitric oxide)를 억제하게 되면서 내피 세포 기능 이상, 혈관 수축, 백혈구 유착, 혈소판 활성화, 혈전증, 혈관염, 동맥경화로 이어질 수 있다.^{3,4} 이미 여러 연구를 통해 유리체강 내 베바시주맙주사 후에 일과성 허혈성발작, 뇌혈관 손상, 심근 경색 등의 부작용이 보고되어 왔다.^{5,6} 이 같은 허혈성 작용과 관련된 진신적 부작용뿐만 아니라, 기존에 앓고 있던 망막질환의 허혈성 변화의 악화, 중심와 망막무혈관 부위의 확대 등 안구 내 허혈성 변화 등도 보고되었다.^{3,7,8}

안압은 anti-VEGF의 유리체강 내 주사 후에 일시적으로 오를 수 있으며, 일반적으로 30분에서 60분이 지나면 정상으로 돌아온다.⁹⁻¹¹ 하지만 주사 후에 지속적으로 장기간 안압 상승이 나타날 수 있다는 보고도 있다.¹²⁻¹⁴ 4-6주마다 반복적으로 유리체강 내 주사를 시행하면 안압 변동이 더 반복되어 녹내장성 시신경 손상으로 이어질 수 있다. 주사 후 일시적으로 안압은 40 mmHg 이상 오를 수 있기 때문에, 일시적인 안압 상승이 얼마나 해로운지 명확하지는 않지만, 시신경의 허혈성 변화를 일으킬 수 있다.

안압 상승과 항혈관내피세포성장인자 주사제의 허혈성 부작용은 특히 녹내장 환자에서 망막 신경절 세포(Retinal ganglion cell)의 손상을 일으킬 수 있다. Seth et al¹⁵은 항혈관내피세포성장인자 약물의 반복적인 주사 후 시신경유두 비율에 통계학적으로 유의할 변화가 없었다는 것을 시신경유두 사진을 토대로 비교 분석하였지만, 사진을 보고 시행한 주관적인 평가라는 한계점이 있다. 녹내장은 진행하면 망막신경섬유층의 변화를 동반하기 때문에, 시신경 유두 함몰을 사진으로 비교하는 것보다 망막신경섬유층의 변화를 측정하는 것이 더 객관적이며 민감하다. 따라서 우리는 전향적으로 녹내장 유무, 점안용 안압하강제를 이용한 선처리 시행 유무에 따라 환자 군을 분류한 후, 유리체강 내 베바시주맙 주사 후에 발생하는 안압 상승과 망막신경섬유층의 두께 변화를 비교 분석하였다.

대상과 방법

본 연구는 본원에서 여러 망막질환으로 유리체강 내 베바시주맙 주사를 시행 받는 환자들을 대상으로 전향적으로 계획되었다. 2009년 7월부터 12월까지 유리체강 내 베바시주맙 주사를 시행 받을 사람들을 모집하였으며, 본원의 연구윤리사무국(Institutional Review Board)의 승인을 받았으며, World Medical Association Declaration of Helsinki를 준수하며 진행되었다. 모든 참가자는 연구에 따르는 이득 및 발생할 수 있는 위험 요인 등에 대하여 자세한 정보가 제공된 후 사전 동의하에 연구가 진행되었다.

맥락막 신생혈관, 망막 정맥 폐쇄, 망막 혈관종성 증식증, 결절맥락막혈관병증 및 당뇨병성 황반부종 환자들이 대상으로 포함되었다. 대상자들은 의무기록 및 검사 결과를 통해 녹내장 또는 녹내장 의증의 유무를 평가하였고, 신생혈관 녹내장 등 이차성 녹내장 환자는 대상에서 제외되었다. Humphrey Field analyzer II 24-2 (Zeiss-Humphrey, Dublin, CA, USA)를 이용한 시야 검사에서 2번 연속 비정상 결과를 보였을 경우 녹내장성 변화로 분류하였다. 비정상 결과는 Pattern standard deviation (PSD)이 95%의 normal confidence limit 범위 밖에 있을 경우, Glaucoma Hemifield Test 결과가 정상 범위 밖에 있을 경우, 녹내장성 시신경 병증이 있거나, 시신경 손상이 있으나 비녹내장성 원인의 근거가 없을 경우로 정의하였다. 녹내장 의증은 안압이 21 mmHg 이상 오른 적이 있거나 시신경의 녹내장성 변화가 의심되지만 시야 검사상 정상인 경우로 정의하였다. 진행된 녹내장 환자(advanced glaucoma)는 시야 검사상 mean deviation (MD)이 -12.0 dB보다 수치가 작을 경우로 정의하였으며, 이들은 연구에서 제외되었다. 또한 이전에 백내장 수술을 한 환자는 포함시키지 않고, 그 외 망막신경섬유층 두께에 영향을 끼칠 수 있는 안구 내 수술을 받은 대상은 제외하였다.

본 연구의 초기에 진행된 63안에 대해서는 유리체강 내 주사 전에 안압하강제를 점안하는 선처치를 하지 않았다. 하지만 연구를 진행하면서, 일부에서 주사 후 안압이 상당히 높게 상승하는 것을 확인할 수 있었는데, 일시적일지라도 시신경 손상에 중요한 영향을 끼칠 수 있다고 생각하였다. 2009년 9월부터 진행한 41안에 대해서는 점안용 안압하강제의 선처치를 한 후 연구를 진행하였다.

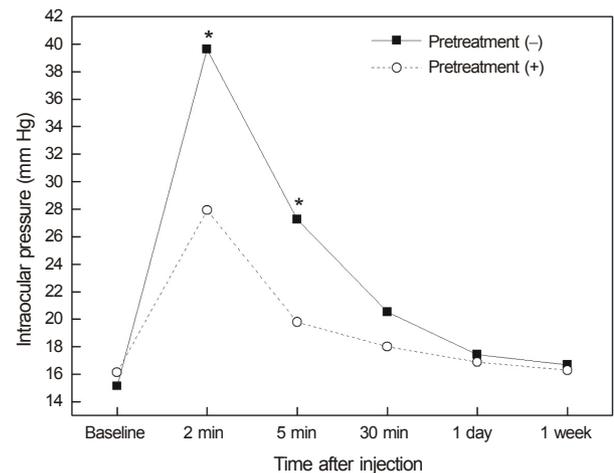


Figure 1. The changes of mean intraocular pressure after the intravitreal injection of bevacizumab. Significant differences of mean intraocular pressure were observed both in 2 minutes and 5 minutes after the injection ($p < 0.05$).

결 과

안압은 산동 전에 골드만압평안압계로 측정되었으며, 모든 유리체강 내 주사는 동일한 술자에 의해 시행되었다. 환자는 표준 방식으로 준비되었고, 소독되었으며, 양와위 자세로 주사 처치를 받았다. 0.5% proparacaine 점안 마취 후에, 베바시주맵(1.25 mg/0.05 mL)을 30개이지 바늘을 이용하여 각막 윤부의 3.5 mm 후방의 하이측 평면부에 주사를 시행하였다. 선처치를 받은 환자에게는 브리모니딘(brimonidine)을 주사 30분 전에 1회 점안하였다. 안압은 주사 후 2분, 5분, 30분, 1일, 1주에 골드만압평안압계로 측정하여 변화를 관찰하였다.

베바시주맵 주사 전후에, 시간영역 빛간섭단층촬영기인 Stratus OCT (optical coherence tomography, Carl Zeiss Meditec, Dublin, USA)를 이용하여 망막신경섬유층의 두께를 측정하였으며, 검사는 숙련된 검사자에 의해 시행되었다. 주사 후 최소 3개월이 지난 후, 술 후 상태를 평가하였으며, peripapillary fast RNFL program을 이용하여 측정하였다. 이 프로그램을 이용하면, 망막신경섬유층 두께가 시신경유두를 중심으로 직경 3.4 mm의 동심원을 따라 256개 지점에서 평가된다. 망막신경섬유층 두께의 수치는 system software (version 4.0.1 software, Carl Zeiss Meditec, USA)에서 자동으로 분석되었고, baseline에서 7.5 μ m 이상 변화가 있을 경우 임상적으로 유의한 변화라고 정의하였다. 세 방향에서 스캔을 하여, 가장 잘 측정된 자료를 사용하여, 신호 강도를 기록하였다. 스캔된 자료 중 6 이상의 신호 강도를 보이는 경우만 대상에 포함시켰다.

통계학적 분석으로 측정된 망막신경섬유층의 두께와 시신경유두함몰비의 평균 및 표준편차를 구하였고, 변수의 분석에서 대상군 사이의 차이는 대응표본 *t* 검정을 사용하였다. *p*-value는 <0.05인 경우를 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다. 통계분석 프로그램은 Social Sciences II software (SPSS, Tokyo, Japan)를 이용하였으며, 망막신경섬유층 통계적으로 유의한 결과에 대해서는 number of comparison에 근거한 Bonferroni correction 후 제시하였다.

전체 104명의 104안 중, 32안은 녹내장 또는 녹내장의 중이었다. 점안용 안압하강제의 선처치를 하지 않은 63안 중에 44안은 망막 질환만 있었으며, 19안은 녹내장 또는 녹내장 의증 소견을 보여주었다. 선처치를 받은 41안 중에는 28안은 망막질환만을 가지고 있었으며, 13안이 녹내장 또는 녹내장 의증 소견을 보였다. 유리체강 내 주사를 맞은 평균 횟수는 3.47회였고, 평균 경과 관찰 기간은 5.2개월이었다. 녹내장 또는 녹내장 의증 소견을 가지는 대상군 내에서 선처치를 시행 받은 군과 시행 받지 않은 군 사이에 환자군별 전반적 특징, 구면렌즈 대응치, 안압, 시야 검사의 mean deviation, 녹내장 안약 점안 횟수 등에 있어서 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 1은 유리체강 내 베바시주맵 주사 후 안압의 분포를 나타내며, 선처치를 하지 않은 군(63안)에서 주사 후 2분에 측정된 안압 수치 중에 가장 높은 안압은 60 mmHg가 넘었다. 63안 중 10안(15.9%)에서 40 mmHg 이상이였다. 주사 후 30분 경과하였을 때, 대부분에서 안압이 정상범위로 돌아왔으나, 63안 중 4안(6.4%)은 30 mmHg 이상으로 남아 있었다. 선처치를 시행 받은 군(41안)에서는 1안(2.4%)에서 주사 후 2분에 측정 시 40 mmHg 이상이었으며, 주사 후 30분 경과 시 30 mmHg 이상인 경우는 없었다. 주사 후 2분, 5분 경과 시 평균 안압은 두 대상군 간에 유의한 차이가 있었지만, 30분, 1일, 1주 경과 시에는 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1). Table 2는 유리체강 내 베바시주맵 주사 후 2주, 1달, 2달, 3달이 되는 시점에 망막질환만을 가지는 군과 녹내장과 합병된 군의 안압을 비교한 것으로, 각 시점에서 안압은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

주사 전후로 빛간섭단층촬영(OCT)으로 측정 시의 평균 신호 강도는 망막질환만을 가지는 군에서는 8.29 ± 1.23 , 8.31 ± 1.39 였으며, 녹내장과 합병된 군에서는 8.22 ± 1.35 ,

Table 1. Intraocular pressure at baseline and at various times after the intravitreal injection of bevacizumab

IOP range (mm Hg)	No pretreatment group (n = 63) (%)						Pretreatment group (n = 41) (%)					
	Baseline	2 min	5 min	30 min	1 day	1 week	Baseline	2 min	5 min	30 min	1 day	1 week
0-19	59 (93.6)	6 (9.5)	18 (28.6)	43 (68.3)	58 (92.1)	61 (96.8)	36 (87.8)	4 (9.8)	15 (36.6)	31 (75.6)	38 (92.7)	39 (95.1)
20-24	3 (4.8)	9 (14.3)	21 (33.3)	10 (15.8)	5 (7.9)	2 (3.2)	4 (9.8)	12 (29.3)	16 (39.0)	8 (19.5)	3 (7.3)	2 (4.9)
25-29	1 (1.6)	15 (23.8)	11 (17.5)	6 (9.5)			1 (2.4)	14 (34.1)	6 (14.6)	2 (4.9)		
30-34		12 (19.0)	9 (14.3)	4 (6.4)				7 (17.1)	3 (7.3)			
35-39		11 (17.5)	3 (4.8)					3 (7.3)	1 (2.4)			
40-44		5 (7.9)	1 (1.6)					1 (2.4)				
45-49		2 (3.2)										
50-59		2 (3.2)										
60+		1 (1.6)										

IOP = intraocular pressure.

Table 2. Comparison of long-term follow-up Intraocular pressure after the intravitreal injection of bevacizumab

Intraocular pressure	Retinal disease only (n = 72)	Retinal disease with glaucoma (n = 32)	p-value
2 weeks	16.24 ± 3.54	16.60 ± 3.16	0.324
1 month	15.96 ± 2.76	16.07 ± 2.95	0.411
2 months	16.02 ± 2.98	16.11 ± 3.12	0.520
3 months	16.08 ± 3.01	16.19 ± 3.11	0.526

Values are presented as mean ± SD.

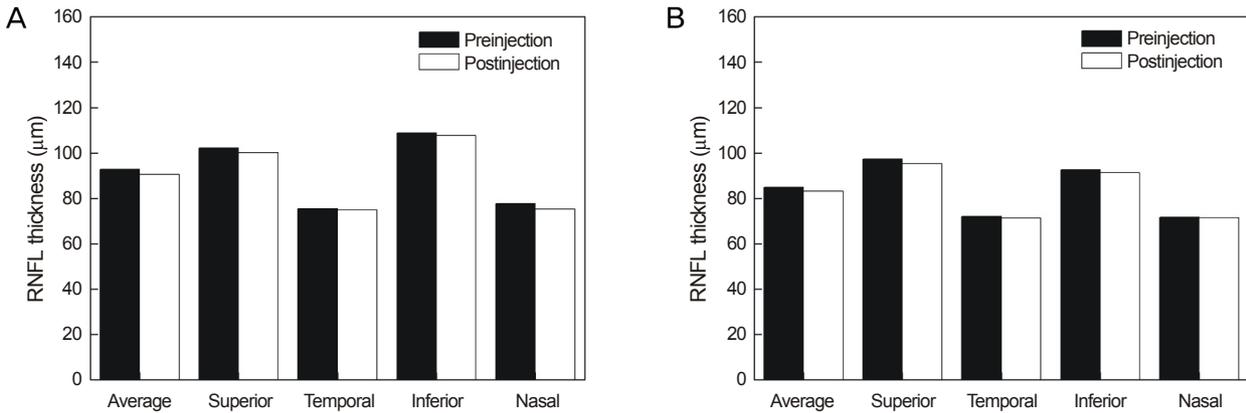


Figure 2. The changes of retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness after the intravitreal injection of bevacizumab. Comparison between eyes without (A) or with (B) underlying glaucoma are shown.

Table 3. Comparison of the changes of retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and cup-to-disk ratio in the eyes with or without underlying glaucoma after the intravitreal injection of bevacizumab

RNFL thickness (µm)	Retinal disease only (n = 72)		p-value	Retinal disease with glaucoma (n = 32)		p-value
	Preinjection	Postinjection		Preinjection	Postinjection	
Avg thickness	92.85 ± 13.54	90.46 ± 11.47	0.665	84.04 ± 15.60	82.23 ± 14.51	0.473
Superior sector	102.24 ± 21.52	100.11 ± 23.47	0.574	98.52 ± 22.48	95.21 ± 23.11	0.630
Temporal sector	75.51 ± 14.80	74.93 ± 16.44	0.722	72.17 ± 15.55	70.83 ± 14.62	0.577
Inferior sector	108.72 ± 24.01	107.55 ± 22.90	0.521	94.27 ± 26.21	91.30 ± 23.57	0.445
Nasal sector	77.70 ± 19.72	75.27 ± 18.54	0.630	71.20 ± 19.48	71.57 ± 17.77	0.717
Cup/Disk ratio	0.473 ± 0.27	0.487 ± 0.31	0.970	0.733 ± 0.34	0.752 ± 0.32	0.834

Values are presented as mean ± SD.

Avg = average.

8.24 ± 1.33이었다. 망막신경섬유층의 두께를 주사 전후로 비교하였으며, 평균 망막신경섬유층 두께를 사분면으로 나누어 각 섹터(상부, 이측부, 하부, 비측부)별로 비교하였다. 선치치 유무와 상관없이 망막질환만을 가지는 군에서는 주사 후 전체 망막신경섬유층 두께에 유의할 차이를 보이지 않았으며, 녹내장과 합병된 군에서도 주사 후에 유의한 변화를 보이지 않았다(망막질환군 $p=0.665$, 녹내장 합병군 $p=0.473$, Fig. 2). 또한 시신경유두함몰비도 유의한 차이를 보이지 않았다(망막질환군 $p=0.970$, 녹내장 합병군 $p=0.834$, Table 3).

선치치를 하지 않은 군 중 망막질환만을 가지는 군에서 망막신경섬유층 두께 변화는 주사 전후로 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 녹내장과 합병된 군에서 시신경 유두의 상부, 이측부의 망막신경섬유층의 두께가 상부(97.42 ±

21.08 µm → 87.44 ± 13.54 µm; $p=0.036$, Fig. 3) 및 이측부 (71.87 ± 18.20 µm → 62.27 ± 12.76 µm; $p=0.048$, Fig. 3)에서 통계적으로 유의하게 감소되어 있었다. 또한 Bonferroni correction ($\alpha=0.011$, 5 comparisons) 후의 결과에서도 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다. 반면, 선치치를 시행한 군에서는 주사 전후로, 망막질환만을 가진 군과 녹내장 합병한 군 모두에서 망막신경섬유층 두께가 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 4, Fig. 4).

고 찰

본 연구에서 유리체강 내 베바시주맙 주사는 전체적으로 시신경 유두의 망막신경섬유층 두께나 시신경유두함몰비

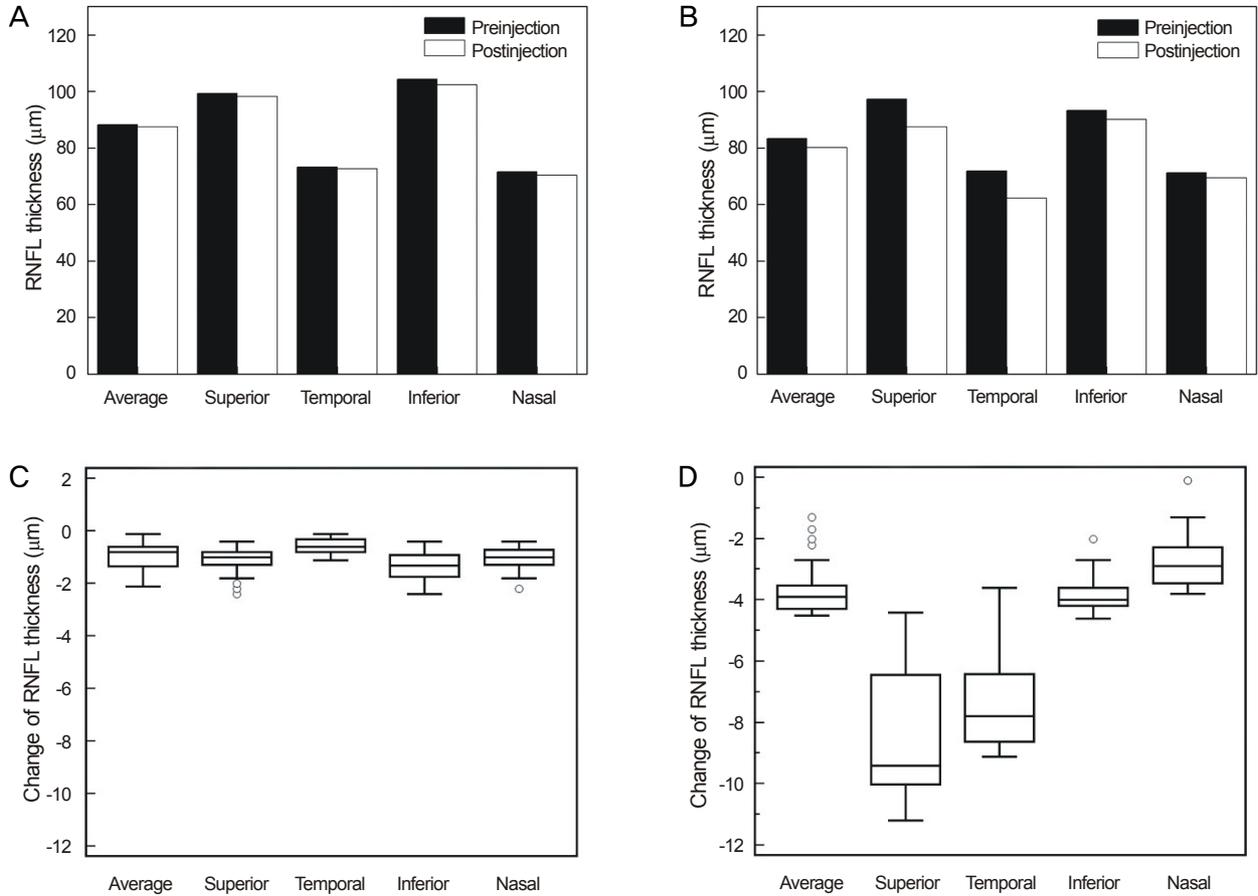


Figure 3. The changes of retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness after the intravitreal injection of bevacizumab. Comparison between eyes without (A) or with (B) underlying glaucoma without pretreatment are shown. The mean changes of RNFL thickness in eyes without (C) or with (D) underlying glaucoma are shown by the total average thickness and the sector average thickness.

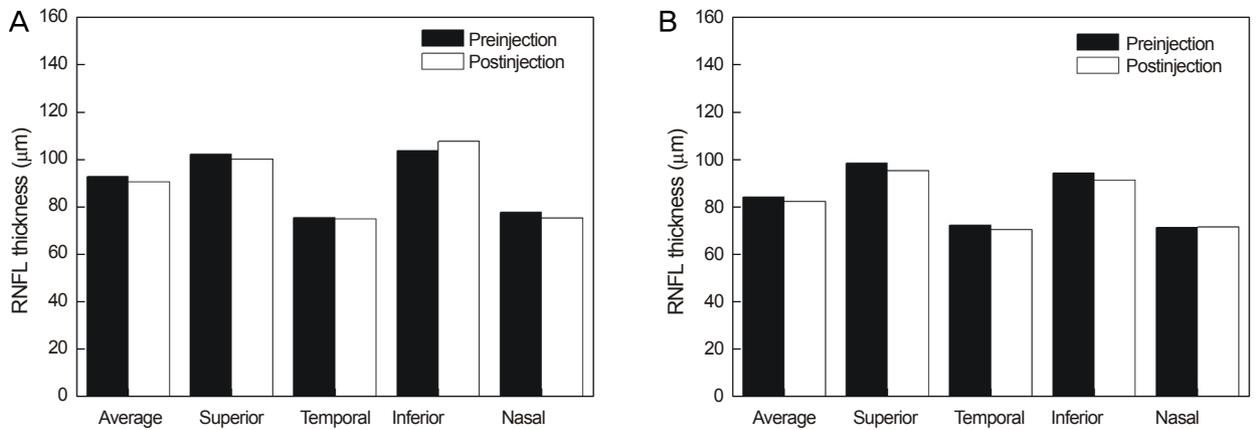


Figure 4. The changes of retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness after the intravitreal injection of bevacizumab. Comparison between eyes without (A) or with (B) underlying glaucoma with pretreatment are shown.

에 유의한 변화를 일으키지 않았다. 하지만, 녹내장이 합병된 군에서 안압하강제의 선처치를 하지 않았을 경우는 시신경 유두의 상부, 이측부의 망막신경섬유층의 두께가 유의하게 감소하였다. 선처치를 한 경우, 녹내장이 있는 환자

군이나 없는 환자군 모두에서 망막신경섬유층 두께 변화를 보이지 않았으므로 안압하강제로 주사 전에 선처치를 하는 것이 녹내장 환자군에서는 시신경 보호 효과가 있을 것으로 판단된다. 따라서 본 연구를 통해 녹내장 환자 또는 녹

Table 4. The changes of retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and cup-to-disk ratio after the intravitreal injection of bevacizumab. Comparison between the Pretreatment group with intraocular pressure-lowering agent and the No pretreatment group are shown in the data

RNFL thickness (μm)	Retinal disease only (n = 72)		p-value	Retinal disease with glaucoma (n = 32)		p-value
	Pretreatment (n = 28)			Pretreatment (n = 13)		
	Preinjection	Postinjection		Preinjection	Postinjection	
Avg thickness	94.64 ± 12.40	97.23 ± 12.88	0.850	84.85 ± 15.60	83.23 ± 14.51	0.473
Superior sector	101.53 ± 20.47	100.16 ± 21.37	0.675	97.25 ± 12.42	95.21 ± 23.11	0.530
Temporal sector	73.44 ± 13.21	75.82 ± 17.54	0.730	72.07 ± 17.32	71.83 ± 14.62	0.777
Inferior sector	108.13 ± 22.53	108.32 ± 23.60	0.811	92.31 ± 19.74	91.30 ± 23.57	0.645
Nasal sector	76.40 ± 18.64	77.77 ± 15.65	0.720	71.73 ± 14.55	71.57 ± 17.77	0.717
Cup/Disk ratio	0.466 ± 0.17	0.468 ± 0.23	0.899	0.715 ± 0.27	0.712 ± 0.23	0.734
RNFL thickness (μm)	No pretreatment (-) (n = 44)		p-value	No pretreatment (n = 19)		p-value
	Pretreatment (n = 28)			Pretreatment (n = 13)		
	Preinjection	Postinjection		Preinjection	Postinjection	
Avg thickness	88.17 ± 12.47	87.50 ± 10.55	0.665	83.42 ± 11.72	80.11 ± 15.70	0.255
Superior sector	99.33 ± 16.54	98.23 ± 19.52	0.574	97.42 ± 21.08	87.44 ± 13.54	0.036
Temporal sector	73.22 ± 14.70	72.64 ± 17.38	0.722	71.87 ± 18.20	62.27 ± 12.76	0.048
Inferior sector	104.25 ± 18.69	102.30 ± 17.60	0.521	93.27 ± 15.51	90.13 ± 17.77	0.286
Nasal sector	71.52 ± 16.64	70.23 ± 15.44	0.630	71.16 ± 17.44	69.40 ± 15.74	0.442
Cup/Disk ratio	0.477 ± 0.22	0.485 ± 0.21	0.944	0.764 ± 0.27	0.776 ± 0.30	0.434

Values are presented as mean ± SD.

Avg = average.

내장성 변화가 의심되는 환자에서 안압하강제를 이용한 선 처치의 임상적 중요성을 확인할 수 있다.

0.05 mL 유리체강 내 베바시주맵 주사는 단기 또는 장기 적인 안압 상승과 관련하여, 주사 후 안정적인 추세를 보여 주었다는 여러 보고가 있다.^{9,10,16} 본 연구에서도 주사 후, 바로 높은 안압 상승이 있었지만, 30분 후에는 정상 범위로 돌아왔고 이후 3개월까지의 안압도 유의한 차이 없이 안정 적으로 유지되었다. 안압하강제의 선처치를 시행하지 않았 더라도, 대부분 환자들(93.6%)에서 주사 후 30분 경과 시 안압은 30 mmHg보다 낮았다. 하지만 4.8%의 환자에서 50 mmHg 이상의 안압의 순간적인 상승(IOP spike)이 있었으며, 이는 시신경유두 혈류에서 자가 조절(auto-regulation) 범 위 아래로 안구관류압(ocular perfusion pressure)을 떨어뜨 릴 수 있다. 또한 갑작스런 안압 상승은 사상판(lamina cri brosa)의 급성 형태 변화를 일으켜 시신경 손상을 일으킬 수 있다. 베바시주맵을 포함한 항혈관내피세포성장인자 주 사 후에는 순간적인 안압 상승 후 대부분 안정적인 안압을 보이 나, 지속적인 안압 상승의 가능성을 완전히 배제할 수 없으므로 안압 조절에 있어 주의를 필요로 한다.¹²⁻¹⁴ Kahook et al¹⁴의 보고에 의하면 첫 베바시주맵 주사 후 1년 간 경과 관찰에서 최대 안압 상승 수치는 25-42 mmHg범위 였으며, 녹내장 또는 녹내장 의증이 합병된 경우 주사 후 안압 상승으로 인한 시신경 손상에 더욱 주의할 것을 권고 하였다.

안압 상승의 원인은 주로 주입된 항혈관내피세포성장인

자 약물의 부피로 인한 효과와 관련이 있다. 트리암시놀론 0.1 mL를 유리체강 내 주사 후 단기적인 안압 변화에 대한 연구에 따르면 주사로 인해 안압 상승이 잘 유발될 수 있다 고 한다.¹⁷ 또한 베바시주맵은 149 kDa의 크기로 이루어진 큰 크기의 항체로 이 중 염증 매개하는 Fc 부위는 방수 유 출에 저항성을 가질 수 있다.^{20,21} 녹내장성 변화를 이미 동 반하고 있는 환자에서는 이미 방수 유출 저항이 커져 있어, 베바시주맵으로 인한 저항성 증가는 안압 상승을 악화시킬 수 있다. 라니비주맵(ranibizumab) (0.05 mL), 페갑타니브 (pegaptanib, 0.09 mL)와 같은 다른 항혈관내피세포성장인 자의 주사 후에도 안압 상승에 대한 보고가 있었다.^{29,30} 레 이저 섬유주형술 후 안압 상승 억제 목적으로 사용하는 브리모니딘(brimonidine)이나 아프라클로니딘(apraclonidine) 과 같은 예방적 점안용 안압하강제 점안이 주사 후 주입된 약물 부피에 의해 안압이 상승하는 기전을 완전히 억제하지 못하지만, 이론적으로 브리모니딘(brimonidine)을 점안하면 방수 생성을 줄여 안압 상승을 줄이는 효과를 보일 수 있 다.^{18,19}

베바시주맵의 허혈성 작용으로 전신적 또는 유리체강 내 주입술 후 혈전색전증을 유발한다는 보고가 있어 왔다.^{4,7,8,22-24} 당뇨병성 황반 부종 환자들에서 베바시주맵 주사로 치료 후 59안 중 18안에서 황반 허혈이 있었다.⁸ 혈관내피세포성 장인자는 혈관생성인자인 동시에 투과에 관여하는 인자일 뿐 아니라, 신경영양인자(neurotrophic factor), 신경보호인 자(neuroprotective factor)이다. 비선택적인 혈관내피세포성

장인자 억제는 정상적인 혈관내피세포성장인자의 생리적 기능까지 하향조절(down-regulation)하여 망막, 맥락막 혈액 순환에 장애를 줄 수 있다. 그 결과 허혈성 기전에 의해 녹내장성 시신경 손상에 악영향을 끼칠 수 있어 비선택적으로 혈관내피세포성장인자를 억제하면 결국 녹내장의 진행을 촉진시킬 수 있는 위험성이 있다. 그러나 본 연구에서는 녹내장 유무와 상관 없이 선처치를 받지 않은 군에서 주사 후 전체 망막신경섬유 두께나 시신경유두함몰비에 유의한 차이가 없었다. 이는 항혈관내피세포성장인자 약물 자체의 특성에 의해 망막신경섬유층이나 시신경에 주는 영향은 거의 없다는 것을 보여주고 있어 항혈관내피세포성장인자의 허혈성 부작용을 주요 원인으로 고려하지 않을 수 있다. 본 연구에서는 녹내장 환자는 순간적인 안압 상승(IOP spike)과 변동(fluctuation)에 의해 보다 쉽게 영향을 받을 수 있다는 것을, 선처치를 하지 않은 녹내장 환자에서 상부 및 이측 망막신경섬유층 두께가 감소한 것을 통해 확인하였다. 정상적으로 관류압은 주로 망막이나 시신경의 상부에서 떨어지는 취약점이 있기 때문에, 작은 허혈을 일으킬 수 있는 유발인자가 작용하면, 취약한 상부 부위에서 주로 허혈이 일어나는 것으로 생각한다. 따라서 본 연구에서 베바시주맵 후 상부 망막신경섬유층의 두께 감소는 허혈성 기전에 의한 결과로 설명할 수 있다.

일부 연구에서, 여러 차례의 항혈관내피세포성장인자 약물을 주사 후 시신경유두함몰비에 유의한 변화가 없었다고 하였고, 단기적인 안압 상승, 반복적인 안압 변동, 항혈관내피세포성장인자 약물 자체의 특성으로 인한 시신경 유두의 변화는 없다고 결론 내렸다.¹⁵ 이 연구에서 모든 환자는 주사 30분 전에 아프라클로니딘(apraclonidine)과 티몰롤/도르졸라미드(timolol/dorzolamide)를 점안하였는데, 이러한 안압하강제의 선처치가 안압의 시신경유두함몰비에 끼치는 영향에 은폐효과(masking effect)가 있다고 설명하였다. 본 연구에서 선처치를 시행 받지 않은 군에서 순간적인 안압 상승이 주사 후 바로 나타났으며, 이 중 녹내장 환자에서는 유의한 망막신경섬유층 두께 감소를 보였다. 반면에 선처치를 받은 군에서는 순간적인 안압상승과 안압 변동이 줄었으며, 녹내장 환자에서 유의한 망막신경섬유층 두께 감소를 보이지 않았다. 또 다른 일부 보고에 따르면, 만성적으로 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자를 사용한 환자에서 뚜렷한 망막신경섬유층 두께 차이를 보이지 않았다고 한다.²⁵ 하지만 이 연구는 10번 이상 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주사를 시행 받고 최소 1년 이상 경과 관찰한 환자들을 대상으로 하였다는 점에서 주목할 만하나, 녹내장 환자는 제외되었으며, 대상 환자 수가 적은 후향적 연구라는 한계점이 있다. 또한 망막신경섬유층 두께는 전

체의 평균 수치로 비교하였는데, 사분면으로 나누어 망막신경섬유층 두께를 비교하는 것이 더 의미가 있다. 본 연구에서도 선처치를 받지 않은 녹내장 환자에서 망막신경섬유층 두께의 전체 평균값은 대상군 간의 유의한 차이를 보이지 않았지만, 사분면으로 나누어 분석하였을 때, 상부, 이측부 망막신경섬유층 두께에서 유의한 감소를 보였다. 본 연구는 대상 환자 수가 많으며, 전향적인 연구로 녹내장 환자 여부를 고려하여 비교 분석하였다. 작용 기전은 명확하지 않지만, 본 연구의 결과를 통해 녹내장 환자의 망막신경섬유층이 항혈관내피세포성장인자 치료에 의해 더욱 손상되기 쉽다는 것을 확인할 수 있었다.

본 연구는 전향적인 연구로 빛간섭단층촬영(OCT)을 이용하여 망막신경섬유층 두께 변화를 평가하여 시신경 손상을 객관적인 수치로 보여 주었다. 망막신경섬유층 두께는 사분면으로 나누어 부위별로 두께 변화를 확인하였다. 만성적으로 항혈관내피세포성장인자 약물을 사용하는 환자들은 포함되지 않았으며, 망막신경섬유층두께의 변화가 시야 검사 등의 변화로 나타나는지 여부에 대하여는 확인하지 못하였다. 빛간섭단층촬영(OCT)으로 망막신경섬유층 두께를 측정하는 데 있어서, 매 검사간 측정치에 변동성이 있다는 여러 보고가 있다.^{26,27} Budenz et al²⁸에 의하면 Stratus OCT로 녹내장 환자에서 측정 시 인정되는 검사간 변동성은 평균 8 μm 이며, 본 연구에서 baseline에서 7.5 μm 이상 변화가 있을 경우 임상적으로 유의한 변화라고 정의하였으므로, 상부와 이측부의 망막신경섬유층 두께 감소치는 7.5-8.0 μm 로 변동 범위를 넘어서는 수치로 임상적으로 의미가 있는 변화라고 하겠다. 결론적으로 우리는 항혈관내피세포성장인자 약물을 유리체강 내 주사 후에 발생하는 망막신경섬유층 두께 변화를 알아보고자 하였으며, 녹내장 환자 여부, 안압하강제를 이용한 선처치 여부가 망막신경섬유층 두께에 미치는 영향을 확인하였다. 우리는 항혈관내피세포성장인자 약물을 유리체강 내 주사 받은 환자들에 있어서 시신경유두 주위로 망막신경섬유층 두께에 전체적인 변화가 없는 것으로 보아 베바시주맵 주사에 의한 시신경의 허혈성 손상은 크지 않을 것으로 추정하였다. 따라서 녹내장 환자에서는 주사 후 일시적인 순간적인 안압상승이 망막신경섬유층에 영향을 끼칠 수 있으며, 안압하강제를 이용한 선처치가 이런 순간적인 안압상승을 방지하여 시신경 손상을 막을 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Storkbaum E, Lambrechts D, Carmeliet P. VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. *Bioessays* 2004;26:943-54.

- 2) Zachary I. Neuroprotective role of vascular endothelial growth factor: signalling mechanisms, biologic function, and therapeutic potential. *Neurosignals* 2005;14:207-21.
- 3) Lee SJ, Koh HJ. Enlargement of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy after adjunctive intravitreal bevacizumab (Avastin) with pars plana vitrectomy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:173-4.
- 4) Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, Levy BI. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol* 2008;19:927-34.
- 5) Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344-9.
- 6) Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan- American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:81-7.
- 7) 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.
- 8) Chung EJ, Roh MI, Kwon OW, Koh HJ. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:957-63.
- 9) Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (avastin). *Retina* 2007;27:1044-7.
- 10) Hollands H, Wong J, Bruen R, et al. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Can J Ophthalmol* 2007;42:807-11.
- 11) Lee K, Yang H, Lim H, Lew HM. A prospective study of blood pressure and intraocular pressure changes in hypertensive and non-hypertensive patients after intravitreal bevacizumab injection. *Retina* 2009;29:1409-17.
- 12) Bakri SJ, McCannel CA, Edwards AO, Moshfeghi DM. Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:955-8.
- 13) Jalil A, Fenerty C, Charles S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) causing acute glaucoma: An unreported complication. *Eye (Lond)* 2007;21:1541.
- 14) Kahook MY, Kimura AE, Wong LJ, et al. Sustained elevation in intraocular pressure associated with intravitreal bevacizumab injections. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40:293-5.
- 15) Seth RK, Salim S, Shields MB, Adelman RA. Assessment of optic nerve cup-to-disk ratio changes in patients receiving multiple intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Retina* 2009;29:956-9.
- 16) Wu H, Chan TC. The effects of intravitreal ophthalmic medications on intraocular pressure. *Semin Ophthalmology* 2009;24:100-5.
- 17) Benz MS, Albin TA, Holz ER, et al. Short-term course of intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Ophthalmology* 2006;113:1174-8.
- 18) The Brimonidine-ALT Study Group. Effect of brimonidine 0.5% on intraocular pressure spikes following 360% argon laser trabeculoplasty. The Brimonidine-ALT Study Group. *Ophthalmic Surg Lasers* 1995;26:404-9.
- 19) Barnes SD, Campagna JA, Dirks MS, Doe EA. Control of intraocular pressure elevations after argon laser trabeculoplasty: comparison of brimonidine 0.2% to apraclonidine 1.0%. *Ophthalmology* 1999;106:2033-7.
- 20) Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 1999;27:536-44.
- 21) Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, Song A. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. *Angiogenesis* 2004;7:335-45.
- 22) Heinzerling JH, Huerta S. Bowel perforation from bevacizumab for the treatment of metastatic colon cancer: incidence, etiology, and management. *Curr Surg* 2006;63:334-7.
- 23) Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232-9.
- 24) Shah MA, Ilson D, Kelsen DP. Thromboembolic events in gastric cancer: high incidence in patients receiving irinotecan and bevacizumab-based therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2574-6.
- 25) Horsely MB, Mandava N, Maycotte MA, Kahook MY. Retinal nerve fiber layer thickness in patients receiving chronic anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Am J Ophthalmol* 2010;150:558-61.
- 26) Seibold LK, Mandava N, Kahook MY. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in normal eyes using time-domain and spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2010;150:807-14.
- 27) Paunescu LA, Schuman JS, Price LL. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using Stratus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1716-24.
- 28) Budenz DL, Fredette MJ, Feuer WJ, Anderson DR. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with stratus OCT in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2008;115:661-6.
- 29) Menke MN, Salam A, Framme C, Wolf S. Long-term intraocular pressure changes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab. *Ophthalmologica* 2013;229:168-72.
- 30) Knip MM, Valimaki J. Effects of pegaptanib injections on intraocular pressure with and without anterior chamber paracentesis: A Prospective Study. *Acta Ophthalmol* 2012;90:254-8.

= 국문초록 =

녹내장 환자에서 유리체강 내 베바시주맙 주사가 망막신경섬유층에 미치는 영향

목적: 녹내장 환자에서 유리체강 내 베바시주맙 주사 후 망막신경섬유층의 변화를 비녹내장 환자와 비교하여 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 망막질환으로 유리체강 내 베바시주맙 주사가 필요한 104명의 104안에서 유리체강 내 베바시주맙 주사(1.25 mg/0.05 mL)를 표준 방법으로 시행하였다. 안압 하강제로 선처치를 시행한 군에서는 주사 시행 30분 전에 브리모니딘(brimonidine)을 1회 점안하였다. 주사 전과 주사 후 3개월 이상 경과한 시점에서 안압을 측정하고, 시간영역 빛간섭단층촬영기를 이용하여 망막신경섬유층의 두께를 측정하였다.

결과: 주사 30분 후에, 안압하강제를 이용하여 선처치를 하지 않은 군에서는 안압이 30 mmHg를 넘는 비율이 6.4%였으나, 선처치를 한 군에서는 30 mmHg 이상의 안압상승이 나타나지 않았다. 망막질환만을 가지는 환자들에서는 선처치 여부와 상관 없이 망막신경섬유층의 두께의 변화는 나타나지 않았으나, 녹내장성 손상을 동반한 환자에서는 선처치를 하지 않은 군에서 망막신경섬유층의 상부($p=0.036$), 이측부($p=0.048$)에서 유의한 두께 감소가 관찰되었다.

결론: 유리체강 내 베바시주맙 주사는 일반적으로 망막신경섬유층의 두께 감소를 일으키지는 않으나, 안압하강제로 선처치를 하지 않은 녹내장 환자에서는 망막신경섬유층의 두께가 유의하게 감소하였다. 따라서 녹내장 환자에서 유리체강 내 베바시주맙 주사 전 안압하강제 선처치가 필요하다고 생각한다.

〈대한안과학회지 2014;55(5):693-701〉
