

망막분지정맥폐쇄에서 황반부종 치료로 유리체강내 베바시주맵 주입술의 장기 효과

안성민¹ · 이수정² · 박정민¹

메리놀병원 안과¹, 인제대학교 의과대학 해운대백병원 안과학교실²

목적: 망막분지정맥폐쇄의 황반부종에서 연속적인 3회의 유리체강내 베바시주맵 주입술의 장기효과에 대해 알아보고자 하였다.
대상과 방법: 망막분지정맥폐쇄 56안에 대하여 1개월 간격으로 연속적인 3회의 유리체강내 베바시주맵 주입술을 한 환자군과 최초 1회 주입한 환자군으로 구분하고 황반 부종 재발시에 각각 추가 주입하여 최소 12개월 이상 최대교정시력, 중심황반두께 및 망막허혈 상태 변화를 분석하였다.
결과: 12개월 뒤에 두 군 모두에서 통계학적으로 유의한 시력호전 및 중심황반두께 감소가 있었다($p < 0.05$). 그러나 시력호전 정도나 중심황반두께 감소 폭은 연속적인 3회의 베바시주맵 주입술을 시행한 군에서 더 좋았다. 형광안저촬영 영상으로 망막허혈 상태의 변화를 분석한 결과, 베바시주맵이 망막허혈을 증가시키지는 않았다. 경과 관찰 기간 동안 결막하출혈, 경미한 안압 상승 이외의 안과적 및 전신적 합병증은 없었다.
결론: 망막분지정맥폐쇄의 황반부종에서 유리체강내 베바시주맵 주입술은 안전하고 효과적인 치료가 될 수 있으며 연속 3회 주입시에는 1회 주입시보다 더 의미 있는 시력호전 및 중심황반두께 감소를 기대할 수 있다.
〈대한안과학회지 2014;55(3):379-386〉

망막분지정맥폐쇄는 당뇨망막병증에 이어 두 번째로 흔한 망막혈관질환이다. 이 질환에서 황반부종은 가장 흔한 합병증이면서 시력 저하의 주요한 원인이다.^{1,2} 격자레이저 치료가 the Branch Vein Occlusion Study (BVOS)에서 황반부종의 치료로 추천되었으나,³ 이후 다른 연구들에서는 격자레이저 치료가 트리암시놀론이나 베바시주맵의 유리체강내 주입술에 비해 시력 호전 효과가 적다고 보고하였다.^{4,5} 또한 유리체강내 트리암시놀론 주입술은 황반 부종 감소와 시력 예후에 상당히 효과가 있으나 백내장 발생과 안압 상승 부작용이 있다고 알려졌다.^{6,7}

베바시주맵(Avastin®, Genetech, South San Francisco, California, USA)은 재조합 인간 단클론 항체로서, 대장직장암의 보조 요법으로 승인된 항-인간혈관내피성장인자(anti-human vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) 제제이다.⁸ Rosenfeld et al⁹이 2005년에 나이관련황반변성에 대해 최초로 유리체강내 베바시주맵 주입술을 보고하였는데 이후 안구내 사용이 활발해졌고, 망막분지정맥폐쇄에

서 망막 허혈로 인한 혈관내피성장인자의 발현으로 황반부종이 촉진되므로 이에 베바시주맵 치료가 유의한 효과가 있다고 알려졌다.^{10,11}

현재 베바시주맵의 안내주사에 대해 발병 후 첫 주입 시기, 주입 농도나 횟수 및 간격 등에 대한 정해진 가이드라인은 아직 없다. 그러나 이에 대한 많은 연구가 있었는데 발병으로부터 첫 주입까지의 시간에 대한 연구로는 Rensch et al¹²이 비허혈성 망막분지정맥폐쇄 환자에서 발병 후 평균 9.2주 이내의 환자를 대상으로 평균 4.2일의 조기 치료를 했을 때가 기존 연구들보다 시력 호전이나 안정화 유지 기간이 길었다고 하였고, 국내에서도 Kim et al¹³이 평균 6.4주에 치료를 시작하여 조기 치료시 더 의미 있는 시력 호전을 보였다고 하였다. 그러나 Yasuda et al¹⁴은 증상 발병 후 8주 이내에 주입한 눈에서 황반부종의 반동 현상이 더 많이 생겼음을 보고하면서 황반부종이 최대로 일어난 후 첫 주입을 시도하는 것이 낫다고 하였다. 주입 농도에 대해서는 Wu et al¹⁵이 망막분지정맥폐쇄의 황반부종 환자의 24개월 장기 경과 관찰 결과에서 1.25 mg에 비해 2.5 mg이 시력 호전이나 중심황반두께 감소에서 더 효과적이었으나 통계학적인 유의한 차이는 없었다고 하였다. 주입 횟수나 그 간격에 대하여, 4-6주 등 각기 다양한 주입 간격으로 3회의 연속된 주입술을 통해 부하 용량(loading doses) 주입을 시행해 본 연구들^{11,16-20}에서는 이 방법이 자연 경과나

■ Received: 2013. 7. 8. ■ Revised: 2013. 9. 26.

■ Accepted: 2014. 2. 10.

■ Address reprint requests to Jung Min Park, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Maryknoll Medical Center, #121
Junggu-ro, Jung-gu, Busan 600-730, Korea
Tel: 82-51-461-2469, Fax: 82-51-462-3534
E-mail: pjml438@hanmail.net

간헐적으로 주입한 경우보다 결과가 더 좋다고 하였다. 베바시주맵은 유리체절제술을 시행 받지 않은 눈에서 반감기가 9.82일 정도라고 하며 라니비주맵 또한 9-10일 정도라고 한다.^{21,22} 또한 Badalà²³는 1회의 베바시주맵 치료 효과는 6-8주 지속된다고 하였다.

이러한 여러 앞선 연구들을 근거로 본 연구에서는 1.25 mg을 4주 간격으로 연속 3회 주입하는 부하 요법(loading regimen)의 효과에 대해 모든 환자에서 12개월 이상 장기 경과 관찰을 하여 의미 있는 결과를 도출하였고, 이것을 최초 1회만 주입한 후 필요시에만 추가 주입하는 방법의 효과와 비교하였다. 더불어 시술 전과 후에 형광안저촬영을 정기적으로 시행하여 베바시주맵 주입술과 허혈성 변화의 관련성을 분석하였기에 보고하고자 한다.

대상과 방법

2010년 5월부터 2012년 2월까지 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종으로 진단된 환자 56안에 대하여 유리체강내 베바시주맵 주입술을 초기 1개월 간격으로 3회 연속 시술을 받게 한 환자군(A군, 23안)과 최초 1회 주입술을 받게 한 환자군(B군, 33안)으로 구분하여 황반 부종이 재발한 경우에 추가 주입을 시행하여 최소 12개월 이상 경과 관찰을 하였다. 정밀안저검사에서 황반중심으로부터 1/2유두지름 원 안에 1유두 크기 이상으로 두꺼워진 망막이 있거나 빛간섭단층촬영(Cirrus HD-OCT model 4000, Carl Zeiss Meditec Inc., USA)으로 측정한 치료 전 기저상태의 황반중심두께가 적어도 250 μm 이상인 환자들만 포함하였다. 대상에서 제외된 환자들은 녹내장이 있거나 시술 전 6개월 이내에 격자 레이저 치료나 안과 수술 병력이 있는 자, 그 외 시력 저하를 유발할 가능성이 있는 다른 질병을 가진 환자 등이었다. 각 군에 속하는 환자는 임의로 구분하였다.

치료 전 기저상태에서는 모든 환자에서 병력 문진과 함께 최대교정시력 측정, 안압검사, 세극등 현미경 검사, 정밀안저검사, 형광안저촬영, 컬러안저사진촬영 및 빛간섭단층촬영을 시행하였다. 모든 시술은 멸균된 상태하에 수술방에서 시행되었다. 먼저 환자의 눈에 0.5% Proparacaine hydrochloride (Alcaine[®], Alcon)를 점적하여 점안 마취한 뒤 5% Povidone iodine으로 눈꺼풀 및 눈꺼풀 주변부를 소독하였다. 개검기로 눈꺼풀을 벌려놓고 5% Povidone iodine으로 결막 및 결막낭을 소독하고 무균처리된 평형 염액(Balanced salt solution, BSS[®], Alcon)으로 세척하였다. 유수정체안에서는 각막윤부로부터 3.5 mm, 인공수정체안에서는 3.0 mm 떨어진 섬모체 평면부를 통해 30-gauge 주사바늘이 부착된 1 mL 주사기를 이용하여 베바시주맵 1.25

mg/0.05 mL을 유리체강 내에 주입하였다. 시술 후 0.5% Moxifloxacin (Vigamox[®], Alcon)을 하루 4회 일주일간 점안하게 하였다. 이런 방법으로 초기 연속 3회 주입술 또는 최초 1회 주입술을 시행하면서 첫 시술 후 1개월째, 그 이후로 1개월마다 경과 관찰하였다. 1개월마다 내원했을 때는 최대교정시력 측정, 안압검사, 세극등 현미경 검사, 정밀안저검사 및 빛간섭단층촬영을 시행하여 최대교정시력, 황반중심두께 변화 및 합병증 발생 유무를 관찰하였다. 3, 6, 9, 12개월에 형광안저촬영 및 컬러안저사진촬영을 시행하여 후극부 망막허혈 상태의 변화를 기저상태의 그것과 비교하였다.

후극부 망막허혈의 계측과 분류는 ETDRS (the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) FA grading protocol²⁴을 수정한 것을 이용하였다(Fig. 1).²⁵ 이 때 기저상태에서 망막출혈로 인하여 망막의 관류상태를 측정할 수 없는 경우는 제외하였다.

추가 치료의 기준은 초기 3회 연속 주입 완료 후 또는 최초 1회 주입 후 시력 및 황반부종의 호전을 보이다가 다시 2줄 이상(한천식 시력표)의 시력 감소를 보이거나 황반중심두께가 100 μm 이상 증가하는 경우에 대해 추가적인 시술을 시행하기로 계획하였고 환자가 추가 시술을 동의한

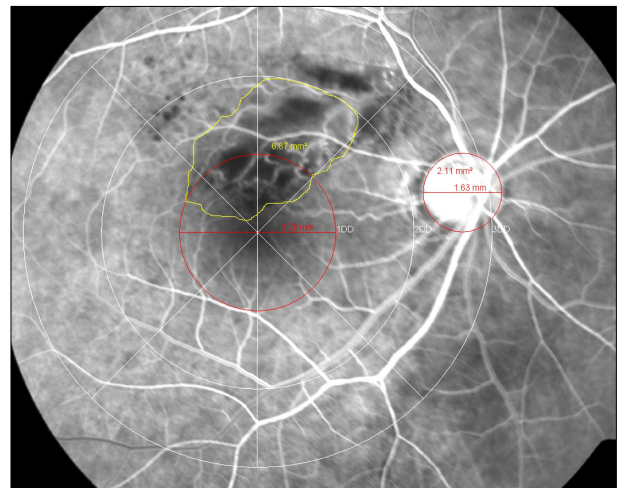


Figure 1. Measurement of posterior nonperfusion area in a FA photograph of a retina with BRVO. There are three concentric circles centered on the macula. The radius of the innermost circle corresponds to 1DD; the radius of the second circle, to 2DD. The inner field surrounding this second circle is the so-called field 2F in the ETDRS FA grading protocol. The area of posterior capillary nonperfusion in the field 2F is outlined by the use of the area measurement tool of a digital system. Blocked fluorescence lesions because of retinal hemorrhages were distinguished from nonperfusion by comparing the FA and fundus images. The area of nonperfusion is expressed relative to the DA.

경우에만 시행하였다.

최대교정시력은 logMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution) 방식으로 변환하였으며 통계분석방법은 SPSS Ver.18.0을 사용하였고, 비교는 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 p -value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

전체 대상 환자 56명 중 A군 23명의 평균 나이는 60.67 ± 10.23 세(31–85세)였고 그 중 남자는 11명, 여자는 12명이었다. 경과 관찰 기간은 최소 12개월 이상으로 평균 15.3 ± 2.1 개월이었고 시술 전 평균 최대교정시력은 logMAR 0.65 ± 0.36 , 평균 중심황반두께는 $546.0 \pm 197.1 \mu\text{m}$ 였다. 발병 후 최초 주입 전까지 시간은 평균 29.1일(1–117일)이었다. B군 33명은 62.27 ± 9.24 세(36–87세)였으며 남자가 15명, 여자가 18명이었다. 경과 관찰 기간은 이 군 또한 최소 12개월 이상으로 평균 14.7 ± 1.7 개월이었고, 시술 전 평균 최대교정시력은 logMAR 0.67 ± 0.38 , 평균 중심황반두께는 $525.4 \pm 101.0 \mu\text{m}$ 였다. 발병 후 최초 주입 전까지 시간은 평균 33.2일(7–108일)이었다(Table 1).

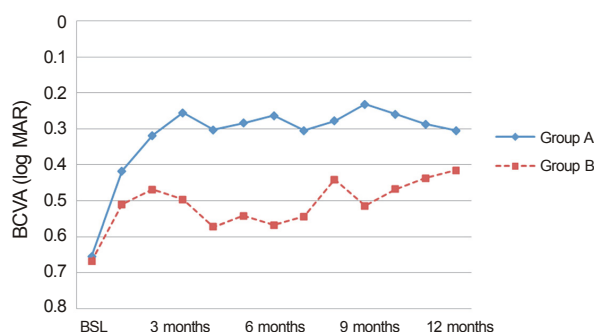


Figure 2. Change in best corrected visual acuity (BCVA) from baseline (BSL) to month 12. There is significant improvement in BCVA as compared with BSL values in both group A and B at every follow-up visit. But the outcomes of group A are superior to group B's at every visit.

A군의 최종 최대교정시력은 logMAR 0.30 ± 0.19 였고 치료 전 기저상태와 비교하여 주입 후 모든 경과 관찰 시기 및 최종시에 통계학적으로 유의한 호전을 보였으며($p=0.000$) 특히 초기 3개월간 현저한 호전을 보였다. B군의 경우 최종 최대교정시력은 logMAR 0.41 ± 0.32 였고, 모든 경과 관찰 시기 및 최종시에 통계학적으로 유의한 호전을 보였으나($p<0.05$) 현저한 호전 소견을 보이는 초기 3개월간의 변화 정도가 A군의 같은 시기의 시력 결과보다 저조하였고 최종 시력 또한 A군에 비하여 낮았다. 그러나 두 군간의 차이는 통계학적으로 유의하지는 않았다(3개월째 $p=0.110$, 최종 $p=0.142$). 또한 A군에 비해 B군은 시력이 호전된 후 3–6개월 사이에는 시력이 감소하는 경향을 보였다(Fig. 2).

중심황반두께의 경우 A군의 최종 결과는 $243.2 \pm 50.7 \mu\text{m}$ 였고, 최대교정시력 결과에서처럼 치료 전 기저상태와 비교하여 주입 후 모든 경과 관찰 시기 및 최종시에 통계학적으로 유의한 호전을 보였으며($p=0.000$) 특히 첫 1개월째 현저한 호전을 보였고 이후 3개월까지 꾸준한 감소를 보이다가 5개월째 부종이 증가하다가 다시 감소한 후 비슷한 수준으로 최종 시점까지 유지하는 양상을 보였다. B군의 경우 최종 중심황반두께는 $291.3 \pm 99.4 \mu\text{m}$ 였고 주입 후 모든 경과 관찰 시기 및 최종시에 통계학적으로 유의한 호전을

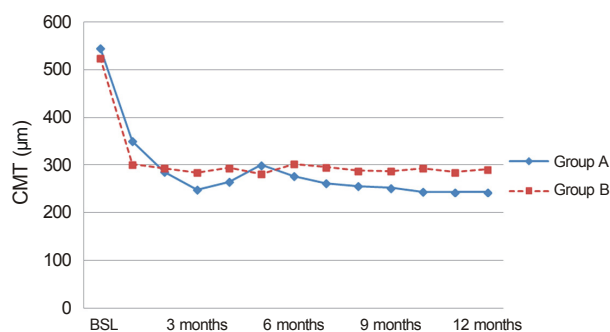


Figure 3. Change in central macular thickness (CMT) from baseline (BSL) to month 12. There is significant reduction in CMT as compared with BSL values in both group A and B at every follow-up visit. But the outcomes of group A are superior to group B's at every visit except month 1 and 5.

Table 1. Demographics of patients

| | Group A (n = 23) | Group B (n = 33) | p -value |
|---|---------------------------|--------------------------|------------|
| Age (years) | 60.67 ± 10.23 (31–85) | 62.27 ± 9.24 (36–87) | >0.05 |
| Sex (male/female) | 11/12 | 15/18 | >0.05 |
| Mean follow-up period (months) | 15.3 ± 2.1 | 14.7 ± 1.7 | >0.05 |
| BCVA (log MAR) | 0.65 ± 0.36 | 0.67 ± 0.38 | >0.05 |
| Central macular thickness (μm) | 546.0 ± 197.1 | 525.4 ± 101.0 | >0.05 |
| Duration from onset (days) | 29.1 (1–117) | 33.2 (7–108) | >0.05 |

Values are presented as mean \pm SD.

BCVA = best corrected visual acuity.

Table 2. Total number of injection

| | Group A (n = 23) | Group B (n = 33) | p-value |
|--------------------------------|------------------|------------------|---------|
| Mean total number of injection | 3.65 ± 0.93 | 3.15 ± 0.93 | >0.05 |
| Range | 3-6 | 2-5 | - |

Values are presented as mean ± SD.

Table 3. Retinal nonperfusion area at baseline

| | Group A (n = 23) | Group B (n = 33) | p-value |
|-----------------|------------------|------------------|---------|
| N (gradable) | 22 (96%) | 31 (94%) | - |
| Mean area (Das) | 0.83 ± 1.45 | 0.77 ± 1.21 | >0.05 |
| Range | 0-5.93 | 0-4.16 | - |

Values are presented as mean ± SD.

DA = disc areas.

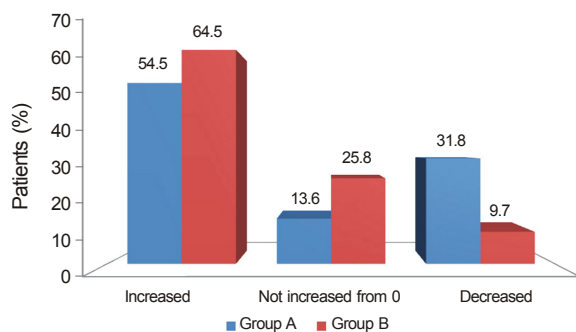


Figure 4. The percentages of patients in each treatment group who showed an increase, decrease or no change from 0 in retinal nonperfusion between baseline and the month 12 end point.

보였으나($p=0.000$) 첫 1개월째 현저히 호전된 후 더 이상의 꾸준한 호전은 보이지 않고 최종 결과는 A군에 비하여 저조하였다(Fig. 3). 그러나 두 군간의 차이는 통계학적으로 유의하지는 않았다(최종 $p=0.142$).

평균 총 주입횟수를 살펴보면 A군은 3.65 ± 0.93 회, B군은 3.15 ± 0.93 회로 두 군 간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p>0.05$)(Table 2). A군의 경우 초기 3회 연속 주입만 한 환자는 14안, 총 4회를 주입한 환자는 4안, 총 5회 주입은 4안, 총 6회 주입은 1안이었다. B군의 경우 모든 환자에 있어 최초 1회 주입 후 추가 주입이 필요하였고 총 2회를 주입한 환자는 8안, 총 3회 주입은 16안, 총 4회 주입은 5안, 총 5회 주입은 4안이었다. 추가 치료의 시점을 비교해보면, A군은 최초 주입 후 평균 7.11 ± 1.26 개월째였고, B군은 평균 3.94 ± 1.26 개월째였다.

후극부 망막허혈 정도 및 변화 양상을 살펴보기 위해 형광안저촬영 영상을 분석하였다. 우선 심한 망막출혈 등으로 형광안저촬영 영상에서 망막 관류상태를 측정할 수 없었던 경우를 제외하면 A군 23안 중 22안, B군 33안 중 31안에 대하여 분석이 가능하였고 기저상태의 망막허혈 정도를 시

신경 유두 면적(disc areas, DAs)을 단위로 측정하였다. 기저상태에서 A군의 망막허혈 정도는 평균 0.83 ± 1.45 DA, B군은 평균 0.77 ± 1.21 DA였고 두 군 간의 유의한 차이는 없었으며($p>0.05$), 그 범위는 허혈이 없는 0 DA인 환자에서부터 최대로 허혈이 심한 환자는 A군에서 5.93 DA, B군에서 4.16 DA까지 분포하였다(Table 3). 최종 경과 관찰 시점에서 허혈 망막의 면적이 넓어진 환자는 A군에서 12안(54.5%)이었고 허혈이 없었던 기저상태가 최종 시점까지 유지되었던 환자는 3안(13.6%), 허혈 면적이 감소한 환자는 7안(31.8%)이었다. B군에서는 각각 20안(64.5%), 8안(25.8%), 3안(9.7%)이었다(Fig. 4).

경과 관찰 전체 기간동안 발생한 합병증은 결막하출혈 7예(12.5%), 안압상승 1예(1.8%)였다. 결막하출혈은 시술 후 수주 내에 자연 흡수되었고 안압상승은 시술 후 1시간에 측정한 안압이 26 mmHg이었으나 추가적인 약물투여 없이 다음 날 자연 회복되었고 같은 환자에서 유리체강내 베바시주맵 주사 재투여시 안압상승이 재발하지 않았다. 그 외에 망막박리, 유리체출혈, 포도막염, 안내염 등 안과적 합병증이나 전신적 부작용은 발생하지 않았다.

고 찰

망막분지정맥폐쇄는 당뇨망막병증에 이어 두 번째로 흔한 망막혈관질환이고 황반부종에 의해 시력 저하를 유발할 수 있으며 최근 혈관내피성장인자와 결합하는 인간화 단클론 항체를 유리체강 내에 주입하여 이 황반부종을 효과적으로 치료할 수 있다는 연구들이 보고되었다.²⁶⁻²⁸ Campochiaro et al²⁹은 6개월 단기 연구에서 VEGF-A 특이 항원인 라니비주맵(Lucentis®, Genetech Inc., San Francisco, CA, USA)으로 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종을 안전하고 효과적으로 치료하였다.

베바시주맵을 이용한 황반부종 치료에서 Pournaras et

al³⁰은 시력의 안정화와 황반부 두께 감소를 지속시키기 위해 여러 번의 추가적인 베바시주입 주입술이 필요하다고 하였다. Höh et al³¹은 13주 정도에 60% 이상의 환자에서 황반부종이 재발하여 추가 주입을 하였다고 보고하였다. 베바시주입의 유리체강내 반감기는 약 9.8일이며,²¹ 유리체강 내에서 4-5주까지 VEGF와 결합능력을 가진다고 한다.³² 이러한 기존 연구 결과들로 미루어보아 많은 경우에 있어 추가 주입이 필요하고 유리체강내 반감기나 VEGF와의 결합능을 유지하는 기간 등을 고려하여 추가 주입 시기나 횟수 등을 결정해야 할 것으로 보인다. 초기 3회의 연속된 주입술을 통해 부하 요법을 시행하여 단기 또는 장기간 관찰하여 효과적인 치료임을 보여준 연구들^{11,16-20}을 근거로 본 연구에서는 이러한 초기 3회 연속 부하 요법을 시행한 군(A군)과 최초 1회 주입을 시행한 군(B군)의 장기 임상 결과를 비교해보았다.

A군의 최종 최대교정시력은 logMAR 0.30 ± 0.19였고 B군의 경우 logMAR 0.41 ± 0.32였다. 치료 전 기저상태와 비교했을 때, A군은 통계학적으로 유의한 호전을 보였고 특히 초기 3개월간 현저한 호전을 보였다. 이 것은 Lee et al²⁰이 보고한 연구에서 1.25 mg의 베바시주입을 망막정맥 폐쇄에서 동반된 황반부종이 있는 눈에 6주 간격으로 연속 3회를 투여한 후 시력이 호전되고 12개월, 24개월이 지난 시점에도 시력의 유의한 호전을 유지했다는 보고와 일치하는 결과이다. B군에서도 통계학적으로 유의한 호전이 있었으나 첫 3개월간의 변화 정도가 A군의 경우에서보다 저조하였고(A군 logMAR -0.40, B군 logMAR -0.17), 최종 시력 또한 A군에 비하여 더 낮아 시력 호전 폭 또한 더 적었다(A군 logMAR -0.35, B군 logMAR -0.25). 또한 A군에 비해 B군은 시력이 호전된 후 3-6개월 사이에는 시력이 오히려 감소하는 경향을 보였는데 B군에서 최초 1회 주입 후 주로 이 시기에 황반부종이 재발하여 추가 주입이 시행되었던 기간으로 보인다.

중심황반두께의 경우 A군의 최종 결과는 243.2 ± 50.7 μm, B군에서는 291.3 ± 99.4 μm였다. A군의 경우 치료 전 기저상태와 비교하여 모든 경과 관찰 시기 및 최종시에 통계학적으로 유의한 호전을 보였다. 이 것은 1.25 mg의 베바시주입을 망막분지정맥폐쇄에서 황반부종이 있는 눈에 6주 간격으로 3회 연속적으로 투여한 후 12개월 이상 경과 관찰하였을 때 중심황반두께의 감소를 볼 수 있었다는 Siegel et al¹⁸의 연구와 비슷하다. B군 또한 그러하였고 두 군 다 첫 1개월째 현저한 호전을 보인 것은 서로 유사하나, A군의 경우 이후 3개월까지 꾸준한 감소를 더 보였고 B군의 경우에는 첫 1개월째 현저히 호전된 후 더 이상의 꾸준한 호전은 보이지 않았던 차이점이 있었다. 주입 전 기저 상태와 최

종 상태를 비교했을 때 중심황반두께 감소 폭에서도 A군에 비하여 B군의 결과가 더 저조하였다(A군 -302.9 μm, B군 -234.1 μm).

평균 총 주입횟수를 살펴보면 A군은 3.65 ± 0.93회, B군은 3.15 ± 0.93회로 두 군 모두 최초 주입 이후 1년 동안 총 3회 이상의 주입술이 필요하다는 결론이었다. 최종 최대 교정시력이나 중심황반두께가 두 군 사이에서 통계학적으로 유의한 차이가 없게 나왔지만 절대적 수치로 보았을 때는 A군의 결과가 더 양호하였고, 특히 치료 시작 초기의 시력 호전이나 황반두께 회복 정도를 비교하면 A군이 더 좋으며 이 것이 최종 시점까지 유지되는 경향을 보였기 때문에 비슷한 주입 횟수로 좀더 큰 폭의 임상적 호전을 유도한 A군의 부하 요법이 더 효율적인 방법이라 할 수 있다. 추가 주입까지 포함한 총 주입 빈도에 대한 기존 연구들을 살펴보면 결과가 보고들마다 상이한 것을 알 수 있다. 우선 본 연구에서는 초기 3회 연속으로 주입한 A군에서는 추가 주입이 필요했던 경우가 9안으로 총 23안 중 14안(60.9%)은 추가 주입 없이 시력 및 중심황반두께가 잘 유지되는 양상을 보여 Lee et al²⁰의 2년 관찰 연구에서 망막분지정맥폐쇄 군만을 고려했을 때의 64%와 비슷한 결과였다. 그러나 Siegel et al¹⁸의 연구에서는 12개월 이상의 관찰 기간 동안 초기 3회 연속 주입을 포함하여 총 8.8회의 주사가 필요했고 Prager et al¹⁷의 12개월 연구에서도 총 8회 정도의 주사를 시행했다고 한다. 또한 Kriechbaum et al¹⁶의 연구에서는 단기 6개월의 관찰 기간에 총 5.3회의 주사를 하였다고 보고하였다. 기존의 연구들은 추가 주입의 기준을 빛간섭단층촬영에서 지속적 또는 재발성 황반 부종이 있거나^{16,18} ETDRS 시력표에서 5글자에 해당하는 시력 감소가 있는 경우 등으로¹⁷ 정하여, 추가 주입 없이 관찰해보는 허용 범위가 본 연구에서보다 좁아 좀더 잦은 추가 치료가 시행되었을 것으로 보인다. 주입 용량 또한 1 mg으로^{16,17} 본 연구의 1.25 mg보다 적었던 것과 최초 치료 전 황반 부종의 유병 기간이 3-5개월 이상이었던 환자를 대상으로 하여^{17,18} 초기 치료를 하지 않은 것도 영향이 있었을 것으로 보인다. 이상을 종합하여 기존의 연구와 비교하였을 때 3-4회의 적은 횟수로도 의미 있는 호전을 보인다는 것은 불필요한 추가 주입을 줄이는 것이 비용-효과 측면이나 부작용 발생 기회 최소화 측면에서 유리하다는 근거가 될 수 있을 것으로 생각된다.

추가 치료의 시점을 비교해보면, A군에서 추가 치료를 시행했던 경우는 9안이었는데 최초 주입 후 평균 7.11 ± 1.26개월째였고, B군은 평균 3.94 ± 1.26개월째였다. A군의 경우는 최초 3회의 부하 용량 주입 기간을 제외하더라도 추가 주입이 필요하기까지 안정적인 상태로 유지되는 기간

이 B군보다 더 긴 것으로 볼 수 있다.

최근 베바시주맵 주입술 후에 망막의 허혈성 변화가 관찰된 예가 보고된 바가 있는데^{33,34} 본 연구에서 이에 대해 베바시주맵 주입술과 허혈성 변화의 관련성을 형광안저촬영 영상을 통하여 살펴보았다. 시력에 영향을 주로 미치는 후극부에서 망막허혈 상태를 비교해보면, 기저상태에서 A군의 망막허혈 정도는 평균 0.83 ± 1.45 DA, B군은 평균 0.77 ± 1.21 DA였는데 최종 결과 관찰 시점에서는 A군은 평균 1.03 ± 1.53 DA, B군은 평균 1.08 ± 1.30 DA으로 평균적으로 그 면적이 증가하여 망막허혈은 증가하였다. 그러나 망막허혈의 변화 양상을 보기 위해 허혈 망막의 면적이 넓어진 환자, 허혈이 없었던 기저상태가 최종 시점까지 유지되었던 환자, 허혈 면적이 감소한 환자로 세분화하여 비교했을 때 A군에서 각각 54.5%, 13.6%, 31.8%이고 B군에서 각각 64.5%, 25.8%, 9.7%로 나와 좀더 많은 양의 베바시주맵이 주입된 A군에서 B군보다 허혈성 변화가 더 많이 일어난 것은 아니었다. 오히려 규칙적으로 부하 용량을 주입한 A군이 재발 양상이 보일 때마다 간헐적으로 투여한 B군보다 허혈 면적이 감소한 환자의 비율이 더 컸음을 알 수 있다. 또한 베바시주맵은 아니지만 동일한 항-VEGF인 라니비주맵 주입술과 망막허혈의 관련성에 대한 연구가 최근에 보고되어 망막정맥폐쇄 환자에서 라니비주맵 주입술이 망막비관류를 악화시키지 않는다는 결과를 보여준 바도 있다.³⁵

본 연구에서 12개월째에 최종적으로 약 60%의 환자에서 허혈 면적이 다소 증가했음을 볼 수 있다. 이에 대해 기존의 연구나 보고들에서 다양한 경과를 보여주고 있는데, 21명의 망막분지정맥폐쇄 환자를 대상으로 한 Terui et al³⁶의 연구에서는 기저 상태의 망막허혈 면적이 유리체강내 베바시주맵 주입 후 1개월에, 1안에서 6배로 증가하고 4안에서는 다소 감소하였으며 나머지에서는 큰 변화가 없었던 것으로 나타나 단 1회의 베바시주맵 주사가 망막관류를 악화시키지는 않는다고 하였다. 반면에 Sabet-Peyman et al³⁴은 양안 폐쇄성 혈관염에 의한 황반허혈에서 베바시주맵을 주입한지 2주 후 황반비관류가 증가했던 환자를 보고한 바 있다. Mansour et al³⁷은 여러 종류의 망막혈관폐쇄에서 베바시주맵 주입 후 10일에서 2주째에 망막허혈이 증가했던 8예를 모아 보고하였다. 이 저자들은 단기간에 망막허혈이 증가한 데 대하여 유리체강내 VEGF를 억제함에 따라 혈관내피세포의 민감성 증가, 혈관 수축 작용 또는 기저 질환의 영향 등을 그 근거로 제시하였다.

이러한 단기간의 연구들 외에 1년 이상의 장기간의 연구들 중 Prager et al¹⁷은 비관류 면적을 정량화하지는 않았지만 형광안저촬영 사진에서 무혈관 영역이 증가하지는 않았

다고 언급했다. 그러나 Campochiaro et al³⁵은 라니비주맵을 주사한 군에서도 60-75%는 비관류가 증가하였고 격자레이저 치료만 시행한 군에 비해서는 비관류 진행이 적었다고 하였다. 본 연구에서도 비관류가 증가한 환자의 비율은 이보다 적었지만 베바시주맵을 주입하더라도 어느 정도 비관류가 진행되는 양상을 볼 수 있었다. 망막정맥폐쇄가 오랜 시간이 흐름에 따라 망막비관류가 증가하거나 비허혈성에서 허혈성으로 전환되는 경우를 일부 환자에서 볼 수 있는데 유리체강내 VEGF 농도가 높은 상태가 망막비관류 진행에 기여한다고 하며³⁵ 이것은 대규모 임상 연구³⁸에서도 격자레이저 치료만 한 군에서 비관류 진행을 보여주어 이를 뒷받침한다. 이에 본 연구의 저자들은 항-VEGF인 베바시주맵을 투여함으로써 이런 허혈 진행의 경향을 억제하여 진행을 늦추거나 호전시키는 것으로 추론하였고 간헐적 주입보다 규칙적 주입이 효과가 더 좋은 것으로 분석하였다.

결론적으로 망막분지정맥폐쇄의 황반부종에서 초기 연속적인 3회의 유리체강내 베바시주맵 주입술로 12개월 동안 심각한 합병증 없이 안전하고 효과적으로 시력호전 및 중심황반두께 감소를 이룰 수 있었다. 3회 주입 이후 추가적인 시술이 필요한 경우도 있지만 최초 1회 주입술 후 추가 시술을 하는 치료법에 비해 중간 경과와 최종 결과가 더 양호하여 병의 초기에 규칙적으로 일정한 용량을 투여하는 부하 요법이 간헐적 주입 요법에 비해 좀더 효과적일 것으로 생각된다. 또한 망막허혈 또는 비관류 범위 확대에 대해 베바시주맵이 악영향을 주지는 않는 것으로 보인다. 이 내용들은 망막정맥폐쇄의 황반부종에서 베바시주맵 주입술의 가이드라인을 정립해 나가는 데에 있어 의미 있는 연구 결과라 여겨진다. 좀더 많은 수의 환자와 더 긴 경과 관찰 기간으로 연구결과를 누적할 수 있다면 임상적으로나 통계적으로 더 유의한 결과를 찾을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Ehlers JP, Decroos FC, Fekrat S. Intravitreal bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31:1856-62.
- 2) Ravena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007;27:419-25.
- 3) The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
- 4) Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;140:695-702.
- 5) Russo V, Barone A, Conte E, et al. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in

- branch retinal vein occlusion. *Retina* 2009;29:511-5.
- 6) Cekiç O, Chang S, Tseng JJ, et al. Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:851-5.
- 7) Chen SD, Sundaram V, Lochhead J, Patel CK. Intravitreal triamcinolone triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2006;141:876-83.
- 8) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Funk M, Kriechbaum K, Prager F, et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1025-32.
- 12) Rensch F, Jonas JB, Spandau UH. Early intravitreal bevacizumab for non-ischaemic branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2009;223:124-7.
- 13) Kim YG, Kim ES, Kim MS, et al. Early and late intravitreal bevacizumab injection in macular edema due to branch retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1527-30.
- 14) Yasuda S, Kondo M, Kachi S, et al. Rebound of macular edema after intravitreal bevacizumab therapy in eyes with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31:1075-82.
- 15) Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to branch retinal vein occlusions: results of the Pan American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina* 2009;29:1396-403.
- 16) Kriechbaum K, Michels S, Prager F, et al. Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:518-22.
- 17) Prager F, Michels S, Kriechbaum K, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2009;93:452-6.
- 18) Siegel RA, Dreznik A, Mimouni K, et al. Intravitreal bevacizumab treatment for macular edema due to branch retinal vein occlusion in a clinical setting. *Curr Eye Res* 2012;37:823-9.
- 19) Lee SW, Kim MS, Kim ES, et al. Long-term results of intravitreal bevacizumab injection for macular edema : retinal vein obstruction and diabetic retinopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:211-8.
- 20) Lee YS, Kim MS, Yu SY, Kwak HW. Two-year results of intravitreal bevacizumab injection in retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:1039-47.
- 21) Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146:508-12.
- 22) Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:726-33.
- 23) Badalà F. The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:234-8.
- 24) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms: ETDRS report number 11. *Ophthalmol* 1991;98(5 Suppl):807-22.
- 25) Blodi BA, Domalpally A, Scott IU, et al. SCORE Study Research Group. Standard care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study for evaluation of stereoscopic color fundus photographs and fluorescein angiograms: SCORE Study report 9. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1140-5.
- 26) Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007;27:419-25.
- 27) Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther* 2008;16:791-9.
- 28) Jaisle GB, Ziemssen F, Petermeier K, et al. Bevacizumab for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologie* 2006;103:471-5.
- 29) Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1102-12.
- 30) Pournaras JA, Nguyen C, Vaudaux JD, et al. Treatment of central retinal vein occlusion-related macular edema with intravitreal bevacizumab (avastin): preliminary results. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008;225:397-400.
- 31) Höh AE, Schaal KB, Scheuerle A, et al. OCT-guided reinjection of 2.5 mg bevacizumab for treating macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmologie* 2008;105:1121-6.
- 32) Stewart MW. Predicted biologic activity of intravitreal bevacizumab. *Retina* 2007;27:1196-200.
- 33) Kim KS, Chang HR, Song S. Ischaemic change after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for macular oedema secondary to non-ischaemic central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2008;86:925-7.
- 34) Sabet-Peyman EJ, Heussen FM, Thorne JE, et al. Progression of macular ischemia following intravitreal bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40:316-8.
- 35) Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal non-perfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2013;120:795-802.
- 36) Terui T, Kondo M, Sugita T, et al. Changes in areas of capillary nonperfusion after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31:1068-74.
- 37) Mansour AM, Bynoe LA, Welch JC, et al. Retinal vascular events after intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol* 2010;88:730-5.
- 38) SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-28.

=ABSTRACT=

Intravitreal Bevacizumab Injection for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion: Long-Term Results

Seong Min Ahn, MD¹, Soo Jung Lee, MD, PhD², Jung Min Park, MD, PhD¹

Department of Ophthalmology, Maryknoll Medical Center¹, Busan, Korea

Department of Ophthalmology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine², Busan, Korea

Purpose: To evaluate the long-term results of intravitreal bevacizumab injection for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO).

Methods: Fifty-six eyes with macular edema secondary to BRVO were treated with intravitreal bevacizumab injection. They were classified into two groups, one group that received three initial intravitreal bevacizumab loadings at monthly intervals and a second group that received only one initial injection. In the two groups, additive injection was performed at recurrence. The best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and retinal ischemic change was analyzed for more than 12 months postoperatively.

Results: After 12 months of follow-up, mean BCVA improved and mean CMT reduced significantly in both groups ($p < 0.05$). However, the range of BCVA improvement and CMT reduction was wider in the three-injection group than in the single-injection group. Fluorescein angiography revealed posterior retinal ischemic changes; bevacizumab didn't seem to aggravate the ischemic change. No drug-related ocular or systemic side effects were observed in the follow-up period after intravitreal bevacizumab treatment except subconjunctival hemorrhage and a mild increase of intraocular pressure.

Conclusions: In patients with macular edema secondary to BRVO, intravitreal bevacizumab injection was a safe and effective treatment, and a more significant visual improvement and reduction of macular edema was achieved after three initial loadings rather than after a single injection.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(3):379-386

Key Words: Bevacizumab, Initial loading, Macular edema, Retinal ischemia, Retinal vein occlusion

Address reprint requests to **Jung Min Park, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Maryknoll Medical Center

#121 Junggu-ro, Jung-gu, Busan 600-730, Korea

Tel: 82-51-461-2469, Fax: 82-51-462-3534, E-mail: pjm1438@hanmail.net