

Stage 3 플러스 징후를 동반한 미숙아 망막병증에서 일차 유리체강내 베바시주맙 주입술의 효과

Effect of Primary Intravitreal Bevacizumab Injection on Stage 3 Retinopathy of Prematurity with Plus Signs

김성은 · 임형택 · 이승규

Sung Eun Kim, MD, Tyler Hyung Taek Rim, MD, Christopher Seungkyu Lee, MD

연세대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of primary intravitreal bevacizumab injection in stage 3 retinopathy of prematurity with plus signs.

Methods: We reviewed retrospectively the medical records of 30 eyes of 16 patients diagnosed with stage 3 retinopathy of prematurity with plus signs treated with primary intravitreal bevacizumab injection between March 1, 2011 and February 28, 2013 and followed up for at least 9 months.

Results: Mean gestational age was 26 ± 4 weeks ± 11 days and mean birth weight was 822 ± 251.4 g. The locations of disease were zone II in 24 eyes and zone III in 6 eyes. Intravitreal bevacizumab injection was performed after the mean 1.3 ± 1 day after plus signs were detected. Mean postconceptional age at treatment was 38 ± 2 weeks ± 16 days. Mean follow-up period was 16.6 ± 6.9 months. Plus signs started to regress after the mean 4.6 ± 2.3 days after injection and completely regressed after the mean 24.3 ± 12.4 days. Cataract extraction was performed in 1 eye due to a cataract that appeared not associated with the injection procedure, but was regarded as a treatment failure. There were no local or systemic complications.

Conclusions: Primary intravitreal bevacizumab injection in stage 3 retinopathy of prematurity with plus signs demonstrated excellent short-term efficacy and safety.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(1):62-69

Key Words: Avastin, Bevacizumab, Retinopathy of prematurity

미숙아 망막병증은 소아 실명의 가장 중요한 원인 중 하나로 미숙아 망막혈관 발달 과정의 이상으로 인해 발생하는 일련의 질환들을 총칭하는 개념이다. 1942년 Terry¹에 의해 수정체뒤섬유증식(retrolental fibroplasia)으로 보고된

이후 이에 대한 많은 연구가 이루어졌으며 현재 신생아의 출생 당시 재태연령 및 체중, 그리고 과도한 산소투여가 미숙아 망막병증의 중요한 위험인자로 알려졌다.¹⁻⁴ 미숙아에 대한 과도한 산소투여를 피하기 시작하면서 미숙아 망막병증의 발생은 감소하는 양상을 보였으나, 신생아 의학의 발전으로 고위험군인 극저체중출생아의 생존율이 높아지면서 미숙아 망막병증의 발생은 다시 증가하여 현재의 발생률은 과거와 큰 차이가 없는 상태이다.^{5,6}

미숙아 망막병증은 미숙아가 태생 10개월 이전, 망막의 혈관형성이 완전히 이루어지지 않은 상태에서 태어난 후 모체내와 다른 외부환경에 노출되면서 시작된다. 상대적으로

■ Received: 2014. 5. 31. ■ Revised: 2014. 7. 11.

■ Accepted: 2014. 12. 2.

■ Address reprint requests to Christopher Seungkyu Lee, MD
Department of Ophthalmology, Severance Hospital, #50-1
Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: 82-2-2228-3570, Fax: 82-2-312-0541
E-mail: sklee219@yuhs.ac

로 모체내보다 높은 산소분압으로 인해 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 발현은 억제되고 모체로부터 공급받던 인슐린형성장인자(insulin like growth factor, IGF)와 같은 혈관성장인자는 감소하여 망막혈관은 혈관화된 부위와 무혈관 부위의 경계에서 성장을 멈춘다. 이후 안구가 성장함에 따라 무혈관 부위가 넓어지고 시세포의 대사가 활발해지면서 망막의 산소 요구량이 많아지게 되지만 이전 혈관폐쇄단계에서 성장을 멈추었던 혈관으로 인해 산소 공급이 충분히 이루어지지 못하면서 무혈관 망막은 산소 부족 상태에 놓이게 된다. 이에 따라 혈관내피세포성장인자 발현은 증가되며 동시에 미숙아의 발달에 따라 체내의 인슐린형성장인자의 합성이 증가하기 시작하면서 새로운 혈관 증식이 일어나게 된다. 발생한 신생혈관은 망막의 섬유혈관성 증식을 유발하며 악화될 경우 망막박리로 진행하게 된다.^{7,8}

혈관내피세포성장인자는 저산소 환경하에 내피세포, 망막색소상피세포, 물러세포 및 신경절세포에서 합성이 증가하며 신생혈관 발생에 직접적인 역할을 한다.⁸ 현재 미숙아 망막병증에 대한 기본치료로 알려져 있는 레이저 광응고술은 무혈관부위에 레이저를 조사함으로써 망막을 파괴하여 산소요구량을 감소시키고 혈관내피세포성장인자를 포함한 혈관성장인자의 발현을 줄이는 것에 그 목적이 있으나 유리체출혈, 망막하출혈, 수정체혼탁 등의 합병증이 발생할 가능성이 있으며 레이저 치료를 받은 주변부 망막에 심한 반흔이 남는다는 단점이 있다.^{9,10}

베바시주맙(Avastin[®], Genentech, South San Francisco, CA, US)은 이 혈관내피세포성장인자에 대한 인간화된 단일클론 항체로서 2004년 전이성 대장암에 대한 표준 항암치료의 병합 요법 제제로 승인된 이후 폐암, 신장암, 난소암 및 유방암 등 다양한 암에 대한 치료제로 사용되고 있다.¹¹ 안과영역에서는 혈관내피세포성장인자의 증가가 중요한 병인으로 생각되고 있는 맥락막 신생혈관, 증식성당뇨망막병증 및 당뇨황반부종, 망막정맥폐쇄에 동반된 황반부종 등의 질환에 대한 치료제로 널리 쓰이고 있으며, 미숙아 망막병증에서도 혈관내피세포성장인자의 활성을 억제함으로써 치료적 효과를 얻으려는 목적으로 여러 연구가 이루어지고 있으나 그 적응증, 용량 및 안정성에 대한 정립이 이루어지지 않은 상황이다.¹²⁻¹⁶

따라서 본 연구에서 저자들은 plus 징후를 동반한 stage 3 미숙아 망막병증에서 레이저광응고술 대신 일차적으로 유리체강내 베바시주맙 주입술을 시행한 증례들을 후향적으로 분석함으로써 그 치료효과 및 안정성에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2011년 3월부터 2013년 2월까지 본원에서 plus 징후가 동반된 stage 3 이상의 미숙아망막병증을 진단 받고 일차적으로 유리체강내 베바시주맙 주입술을 시행 받은 환자 중 치료 후 9개월 이상 경과관찰이 가능하였던 환자를 대상으로 하여 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 의무기록에서 환자의 성별, 분만방법, 태태기간, 출생체중, 치료 결정일자 및 치료일자, 치료횟수, 치료 시 사용한 베바시주맙의 용량, 동반된 전신질환의 유무 및 종류, plus 징후의 호전 및 소실까지의 기간을 확인하였으며, 유리체강내 베바시주맙 주입술과 동시에 또는 그 이전에 레이저 광응고술, 테논낭하 트리암시놀론 주입술 및 유리체 절제술 등의 치료를 받은 환자는 연구대상에서 제외하였다.

안저검사를 위해 검사 1시간 전부터 0.5% tropicamide/0.5% phenylephrine (Mydrin-P[®], Santen, Osaka, Japan)을 양안에 한 방울씩 5분 간격으로 3회 점안하여 동공을 산동시킨 상태에서 0.5% proparacaine (Alcaine, Alcon, Forth Worth, Tx, USA)을 검사 직전에 점안하여 마취를 한 후 조력자가 신생아용 개검기를 사용하여 눈꺼풀을 벌리고 20D 또는 30D 렌즈 및 도상검안경을 사용하여 안저검사를 시행하였다. 주변부 관찰이 필요할 경우에는 소아용 공막압박기 또는 클립을 구부려 만든 공막압박기를 사용하였다.

미숙아망막병증의 위치, 병기, 범위에 대한 분류는 2005년 international committee of retinopathy of prematurity (ICROP) revisited의 정의를 따랐다.¹⁷ Zone I은 시신경 유두를 중심으로 하여 시신경 유두와 중심와 사이 길이의 2배를 반지름으로 하는 원으로, zone II는 비측의 망막톱니 돌레까지와 이측의 적도부위까지의 범위로, zone III는 zone I, II를 제외한 초승달 모양의 나머지 이측 주변부 망막으로 정의하였다. Plus 징후는 ICROP revisited에 의해 제시된 표준사진보다 심한 후극부 혈관의 확장 및 구불거림이 2사분면 이상 관찰될 때로 정의하였다.

유리체강내 베바시주맙 주입술은 plus 징후가 관찰되어 수술적 치료를 시행하기로 결정한 시점으로부터 72시간 이내에 가능한 한 빨리 시행하였다. 시술은 수술실에서 무균적인 방법으로 단일 술자에 의해 다음과 같이 시행되었다. 우선 소독용 비누액으로 눈주위를 문질러 닦은 후 면봉으로 눈을 벌리고 2.5% 포비돈 요오드 희석액으로 위아래결막낭을 세정하였다. 그 다음 5% 포비돈 요오드로 눈꺼풀테와 눈썹, 눈꺼풀 및 그 주위를 닦고 다시 5% 클로르헥시딘으로 눈 주위를 동일한 방법으로 닦았다. 소독포를 덮고 소아용 개검기로 눈을 벌린 후 캘리포퍼 각막 윤부에서 1.25 mm 되는 지점을 표시한 다음, 30 gauge 바늘이 달린 1 mL 주

사기를 사용하여 섬모체 평면부를 통해 베바시주맵을 주사하였다. 베바시주맵의 용량은 미숙아 망막병증의 진행 경과 및 plus 징후의 심한 정도 등을 고려하여 술자의 판단에 따라 0.25 mg (0.01 mL) 또는 0.625 mg (0.025 mL)을 주사하였다. 시술 후 점안 항생제로는 0.3% Tobramycin (Toramicin®, Hanmi, Korea)을 1일 4회 1주간 시술안에 사용하였다.

시술 후 1주 이내에 첫 안저검사를 시행하고, 이후 1개월까지는 1주 간격으로 안저를 관찰하였으며, 그 다음 1개월은 2주 간격, 그 이후는 4주 간격으로 안저를 관찰하는 것을 기본으로 환자의 상태에 따라 필요한 경우 그 간격을 조절하였다. 안저검사 시 plus 징후의 호전 및 소실 여부, stage 3에서 관찰되는 망막 외 섬유혈관 증식의 변화, 무혈관 부위의 정상적인 혈관화 여부 및 유리체 출혈, 망막출혈 등 이상 소견의 유무 등을 기록하였다. 최종적인 치료 성공 여부는 Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) 및 Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) 연구의 기준에 따라 마지막으로 시행한 안저검사상 황반부에 망막주름이 있거나, 후극부를 침범한 망막박리가 있을 때, 또는 후수정체 조직 또는 종괴가 있어 시력 예후가 나쁠 것으로 예상되는 경우를 치료 실패로 정의하고 그 이외의 소견을 성공으로 정의하였다.^{10,18}

결 과

총 16명 30안이 plus 징후가 동반된 stage 3 미숙아망막병증으로 진단되어 일차적으로 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행하였다. 환자들의 성비는 남녀 1:0.78, 질식분만과 제왕절개의 비율은 1:2.2였다. 평균 재태기간은 26+4주

± 11일, 평균 출생체중은 822 ± 251.4 g이었다. 치료 당시 범위는 zone II가 24안, zone III가 6안이었으며, 모든 치료 안에서 병기는 stage 3로 동일하였다. Plus 징후가 관찰되어 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행하기로 결정한 날로부터 평균 1.3 ± 1일 후에 치료를 시행하였으며, 치료 당시 평균 수태 후 주령은 38+2주 ± 16일이었다. 평균 추적관찰 기간은 16.6 ± 6.9개월로 주사 후 평균 4.6 ± 2.3일 이후에 plus 징후가 감소하기 시작하였으며, 평균 24.3 ± 12.4일 후에 plus 징후가 소실되었다(Table 1). 1명 2안에서는 1회 치료 후에도 다시 plus 징후가 진행하는 양상을 보여 첫 번째 치료를 시행한 날로부터 41일 후에 추가적으로 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행하였으며 두 번째 치료 13일 후에 plus 징후가 소실되었다. 이후 경과 관찰기간 동안 모든 치료안에서 망막외 섬유혈관 증식(extraretinal fibrovascular proliferation) 및 용기(ridge)는 소실되었으며, 그 경계를 넘어 무혈관 부위로의 정상적인 혈관화가 관찰되었다(Fig. 1).

9개월 이상의 경과 관찰 기간 중 29안은 치료가 성공하였고 1안은 유리체강내 주입술로 인한 외상과는 관련이 없는 것으로 생각되는 백내장이 발생하여 백내장 적출술을 시행하였으며 치료 실패로 분류하였다. 시술과 관련하여 소량의 망막출혈을 제외하고 유리체출혈, 안내염, 망막박리, 백내장 등의 안과적 합병증 및 색전증, 고혈압 등의 전신적 합병증은 관찰되지 않았다. 각 증례의 개별적인 재태기간, 출생체중, 치료결정 및 치료시행 당시 수태 후 주령, 치료 시 미숙아 망막병증의 범위 및 병기, plus 징후의 소실 시작 및 완전소실까지의 기간, 총 경과관찰기간, 해부학적 성공유무 등은 Table 2에 표시하였다.

Table 1. Characteristics of study population (30 eyes of 16 patients)

Factors	Mean ± SD
Sex (M:F)	1:0.78
NSVD:C-sec	1:2.2
Gestational age	26 + 4 weeks (±11 days)
BWT	822 g (±251.4)
Zone II/III (eye)	24/6
PCA at onset of plus (A)	38 + 1 weeks (±16 days)
PCA at first treatment (B)	38 + 2 weeks (±16 days)
(B) - (A)	1.3 days (±1)
Beginning of regression of plus	4.6 days (±2.3) after injection
Complete regression of plus	24.3 days (±12.4) after injection
Follow-up period	16.6 months (±6.9)
Other comorbidities among 16 patients	
PDA	15
HMD	16
GMH	7
BPD	16

NSVD = normal spontaneous vaginal delivery; C-sec = cesarean section; BWT = birth weight; PCA = postconceptional age; PDA = patent ductus arteriosus; HMD = hyaline membrane disease; GMH = germinal matrix hemorrhage; BPD = bronchopulmonary dysplasia.

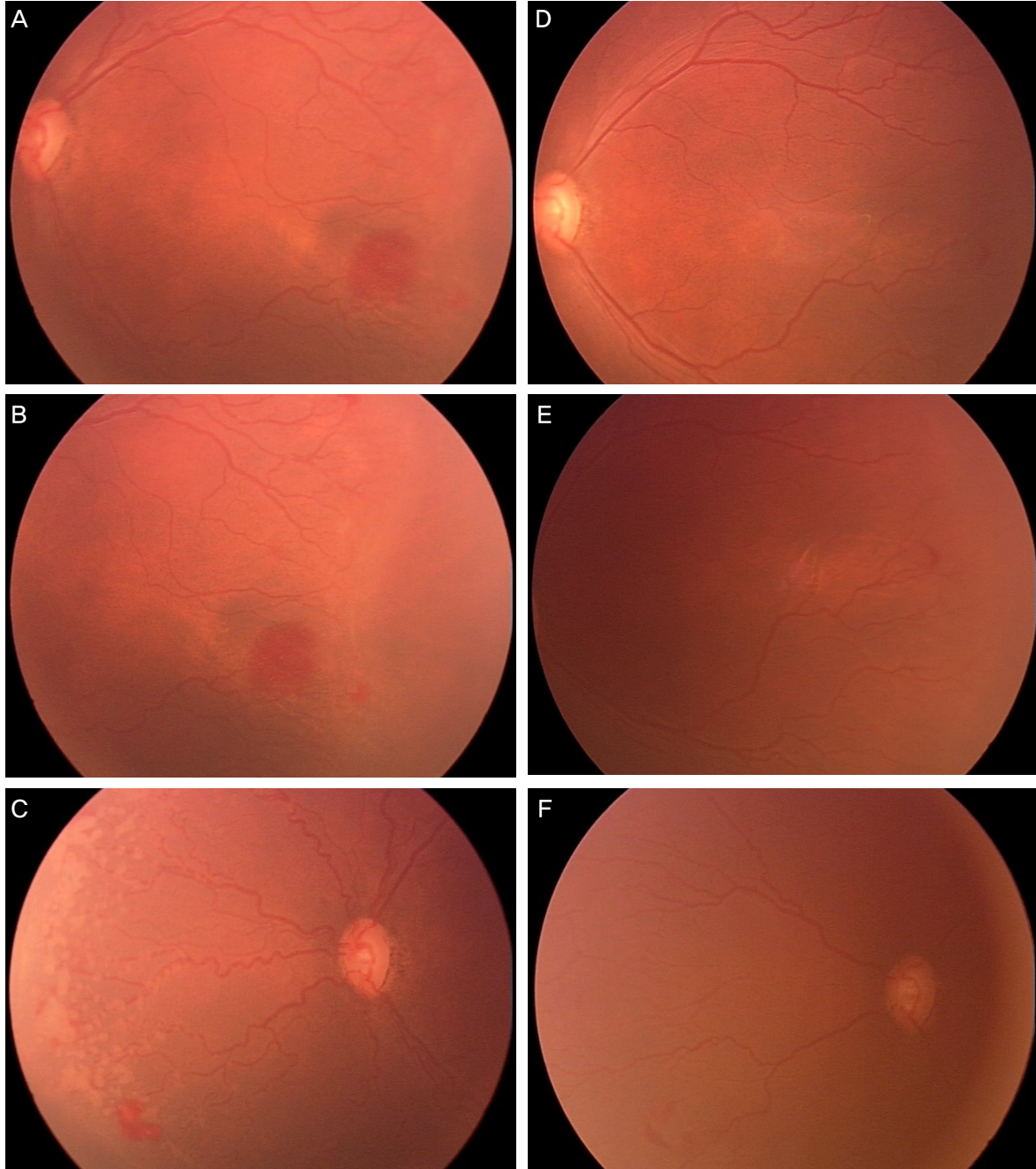


Figure 1. Case 15. Fundus photographs taken just before operation (A, B, C) and one month after intravitreal bevacizumab injection (D, E, F). (A, B, C) Zone II, stage III retinopathy of prematurity with plus signs. (D, E, F) Regressed plus signs with decreased vascular tortuosity and disappeared retinal neovascularization and hemorrhage are noted. Further vascularization in zone II is also noted.

고 찰

미숙아 망막병증은 미숙아 망막혈관 발달 과정의 이상으로 인해 발생하는 질환으로 무혈관 부위가 저산소 상태에 놓이면서 증가하는 혈관내피세포성장인자가 질병의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다^{7,8} Sato et al¹⁹은 stage 4 미숙아 망막병증에서 유리체강내 혈관내피세포성

장인자의 농도가 증가되어 있음을 보고하였다. 베바시주맙은 혈관내피세포성장인자에 대한 인간화된 단일클론 항체로서 미숙아 망막병증에서 증가된 혈관내피세포성장인자의 활성을 억제함으로써 치료효과가 있을 것으로 기대되었고 지금까지 여러 술자에 의한 다양한 시도가 있었다.

과거의 다른 연구들의 결과를 보면 Lee et al²⁰은 중등도 이상의 stage 3 미숙아 망막병증에서 레이저 광응고술 단독

Table 2. Characteristics of individual eye treated with primary intravitreal bevacizumab injection for stage 3 + retinopathy of prematurity

Case	Sex	Type of delivery	Gestational age (weeks)	Birth weight (g)	Eye	Zone	PCA at onset of plus (weeks)	PCA at first treatment (weeks)	Times to beginning of regression of plus (days)	Times to complete regression of plus (days)	Follow-up period (months)	Anatomical outcome at last visit	Retreatment
1	F	C-sec	25 + 6	770	OS	II	35 + 2	35 + 2	4	18	22	F	N
2	M	C-sec	29 + 3	1,035	OD	II	37 + 5	37 + 6	3	54	28	F	Y
					OS	II			3	54		F	Y
3	F	C-sec	26	595	OD	II	36 + 6	37	3	22	29	F	N
					OS	II			3	22		F	N
4	F	C-sec	28 + 3	440	OD	II	38 + 5	39 + 1	3	8	24	F	N
					OS	II			3	8		UF	N
5	M	C-sec	26	930	OD	II	38 + 3	38 + 4	3	8	23	F	N
					OS	II			3	8		F	N
6	F	C-sec	24 + 4	585	OD	II	37	37 + 2	8	19	15	F	N
					OS	II			8	19		F	N
7	F	C-sec	27 + 4	645	OD	II	37 + 5	38	5	33	12	F	N
					OS	II			5	33		F	N
8	F	C-sec	25 + 5	660	OD	II	40 + 2	40 + 4	5	12	21	F	N
					OS	II			5	12		F	N
9	M	NSVD	26 + 1	845	OD	III	41 + 1	41 + 2	4	27	10	F	N
					OS	III			4	27		F	N
10	M	C-sec	29	1,210	OD	III	38 + 4	38 + 6	3	32	10	F	N
					OS	III			3	32		F	N
11	M	NSVD	26 + 2	860	OD	II	34 + 3	34 + 3	8	36	14	F	N
					OS	II			8	36		F	N
12	F	NSVD	26 + 2	850	OD	II	35 + 4	35 + 4	2	35	10	F	N
					OS	II			2	35		F	N
13	M	NSVD	25 + 5	855	OD	II	40 + 5	41	2	16	9	F	N
					OS	II			2	16		F	N
14	M	NSVD	24 + 1	620	OD	II	37 + 6	38 + 2	9	30	16	F	N
					OS	II			9	30		F	N
15	M	C-sec	25 + 2	800	OS	II	34 + 2	34 + 2	3	19	15	F	N
16	M	C-sec	28 + 5	1,415	OD	III	42 + 4	42 + 4	7	14	9	F	N
					OS	III			7	14		F	N

NSVD = normal spontaneous vaginal delivery; C-sec = cesarean section; PCA = postconceptional age; F = favorable; UF = unfavorable.

으로 치료했을 경우에는 평균 2.3주 후에 plus 징후가 감소하였으며 레이저 광응고술과 유리체강내 베바시주맵 주입술을 동시에 시행하였을 경우에는 평균 1주 후에 plus 징후가 감소하였다고 보고하였다. Choi and Heo²¹는 zone I 미숙아 망막병증에서 레이저 광응고술과 유리체강내 베바시주맵 주입술을 동시에 시행하였으며 치료 다음 날부터 plus 징후가 호전되어 평균 10.1일 후 소실되었으며 91.7%에서 해부학적인 성공을 보였다고 보고하였다. 본 연구에서는 치료 후 평균 4.6 ± 2.3 일 이후에 plus 징후가 감소하기 시작하였으며 평균 24.3 ± 12.4 일 후에 plus 징후가 소실되었음을 볼 때, 유리체강내 베바시주맵 주입술 단독치료가 레이저 광응고술 단독 치료나 레이저 광응고술 및 유리체강내 베바시주맵 주입술 병합치료보다 호전속도는 느리다고 결과를 해석할 수 있다. 그러나 9개월 이상의 추적관찰이 가능하였던 30안 모두에서 안정적인 망막소견을 보였으며

29안(약 97%)에서 치료 성공을 보였고, 나머지 1안은 유리체강내 주입술로 인한 외상과는 관련이 없는 것으로 생각되는 후수정체 병변에 의한 혼탁소견으로 백내장 적출술을 시행하여 치료 실패로 분류되었으나 안저소견은 경과가 양호하였음을 볼 때 이를 유리체강내 베바시주맵 주입술의 효과가 없었던 증례로 보기는 어렵다.

본 연구에서는 일차 치료를 시행했던 30안 중 2안에서 재진행소견을 보여 약 6.7%의 재발률을 보였으며 재발하였던 2안은 1회의 추가치료 13일 후 plus 징후가 호전 및 소실되었다. Mintz-Hittner et al²²은 zone I 또는 zone II stage 3 + 미숙아 망막병증에서 유리체강내 베바시주맵 주입술과 레이저 치료를 단독으로 시행했을 경우의 재발률을 각각 4% 및 22%로 보고하였다. 본 연구에는 Zone III 미숙아 망막병증도 치료대상에 포함되었으며 동일 기관에서 레이저 광응고술을 시행한 대조군이 없으므로 두 결과를 일괄적으

로 비교하기는 어려우나 비슷한 재발률을 보임으로써 유리체강내 베바시주맵 주입술이 재발 방지에 효과적임을 다시 확인할 수 있었다.

그러나 유리체강내 주입술은 안내염, 망막박리, 안압상승, 안구내 출혈, 백내장 등을 유발할 수 있으며,²³ 베바시주맵에 의한 국소적, 전신적 부작용이 발생할 수 있다. 성인에서는 유리체강내 베바시주맵 주입술 후 망막 동맥 폐쇄, 망막하 혈종 등의 국소 부작용 및 심근경색, 폐색전증, 고혈압 등의 전신 부작용이 보고되어 있다.²⁴ Wu et al²⁵은 미숙아 망막병증에서 유리체강내 베바시주맵 주사술 후 국소 부작용으로 망막앞출혈, 유리체출혈 및 일시적인 망막의 혈관조 형성이 있었으며 전신적인 부작용은 없었다고 보고하였고, Mintz-Hittner and Kuffel²⁶은 미숙아에서 유리체강내 베바시주맵 주입술 후 망막 혈관의 성장지연이 있었으며 전신 부작용은 없었다고 보고하였다. 지금까지 미숙아 망막병증에서 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행한 다른 연구들에서도 보고된 전신부작용의 예는 없으나,^{20-22,27} Sato et al²⁸은 미숙아에서 유리체강내 베바시주맵 주입술 후 혈청내 베바시주맵 농도가 증가함을 보고하였고, 단안에 유리체강내 베바시주맵 주입술을 주사한 경우 주입술을 시행하지 않은 반대쪽 눈에서 미숙아 망막병증의 호전이 보고된 사례 등을 볼 때 이론적으로 미숙아에서 베바시주맵에 의한 전신적인 부작용이 발생할 가능성은 충분하다.²⁹ 따라서 이러한 부작용의 위험을 최대한 줄이면서도 미숙아 망막병증에 효과적인 베바시주맵의 치료 용량을 찾는 것이 중요하지만 이에 대해 지금까지의 연구에서 확립된 기준은 없다. 현재까지 성인에서의 유리체강내 베바시주맵 주입술에서는 1.25 mg (0.05 mL)의 베바시주맵을 사용하는 것이 표준화되어 있다.¹²⁻¹⁶ Lee et al²⁰은 0.5 mg (0.02 mL), Mintz-Hittner et al²²은 0.625 mg (0.025 mL), Choi and Heo²¹은 0.75 mg (0.03 mL)의 베바시주맵을 미숙아 망막병증 치료에 사용하였다.

그러나 신생아의 유리체 축장은 10.48 mm이며 성인의 유리체 축장은 15.0 mm이므로³⁰ 이를 지름으로 하는 구의 부피를 계산해보았을 때 신생아 유리체 용적은 성인의 약 3분의 1에 해당한다. 따라서 1.25 mg의 3분의 1에 해당하는 약 0.4 mg 정도의 용량도 치료에 충분하다고 생각할 수 있으며 실제로 Harder et al³¹은 희석된 0.375 mg (0.03 mL)의 베바시주맵을 사용한 연구에서 좋은 결과를 보고하였다. 본 연구에서는 술자의 판단에 따라 0.25 mg (0.01 mL) 또는 0.625 mg (0.025 mL)의 베바시주맵을 주사하였으며, 0.25 mg을 주사한 군과 0.625 mg을 주사한 군 사이에 주사 후 plus 징후가 호전 및 소실되기까지 걸린 기간의 의미 있는 차이는 보이지 않았다($p=0.108$, $p=0.128$ in Mann-Whitney

test). 향후 베바시주맵의 적절한 치료 용량을 찾는 추가적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

본 연구에서는 유리체강내 주입술과 관련하여 안내염, 망막박리, 유리체출혈, 안압상승, 백내장 등의 합병증은 발생하지 않았으며 베바시주맵 약제에 의한 국소, 전신 부작용도 발생하지 않았다. 1명 2안에서는 시신경 위축 소견이 관찰되었으나 이 환자는 출생 시 후두엽을 포함한 뇌의 광범위한 저산소성 손상이 있던 환자로 시신경 위축은 베바시주맵에 의한 후기 중추신경계 부작용보다는 시각전달로의 손상에 의한 시신경의 이차적인 변화로 생각하며, 따라서 연구에서 명백한 베바시주맵의 후기 전신 부작용은 관찰되지 않았다.

기존의 레이저 광응고술은 레이저로 인하여 주변부 망막에 흉터가 남게 되어 이로 인해 무혈관 부위에 망막의 혈관화가 이루어지지 않으며 시야의 감소가 발생한다는 단점이 있었다. 또한 레이저 치료는 습득이 어려우며 치료에 오랜 시간이 소모되고 레이저로 인하여 망막, 유리체 출혈 및 각막화상 등의 부작용이 발생할 수 있다는 단점이 있다. 미숙아 망막병증에서 유리체강내 베바시주맵 주입술 단독치료는 기존의 레이저 광응고술과 비교해 볼 때 술기가 쉽고 소요시간이 짧으며, 망막에 레이저로 인한 흉터가 남지 않아 상대적으로 주변부 시야를 보존할 수 있으며 무혈관 부위에 정상적인 혈관화가 진행된다는 장점이 있다. 그러나 유리체강내 주입술과 관련하여 안내염, 백내장 등의 합병증이 발생할 수 있으며, 베바시주맵에 의해 심근경색, 색전 등의 부작용 및 망막혈관 형성 지연, 신경계와 같은 정상적인 장기발달에 대한 장애 가능성 등 안정성에 대한 부분이 단점으로 남는다.²²

이 연구의 단점으로는 전향적 연구가 아니며, 대상환자 수가 적고 레이저 광응고술만 시행한 대조군과의 비교가 없다는 점, 경과 관찰 간격이 모든 환자마다 같지 않았으며 총 경과 관찰기간이 환자 간에 편차가 컸다는 점 등이 있다. 하지만 본 연구에서는 plus 징후를 동반한 stage 3 미숙아 망막병증에서 일차 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행하여 6.7%의 재발률과 9개월 이상의 경과관찰 시 약 97%의 치료 성공률을 보였으며 이는 이전의 다른 보고들과 비교할 때 양호한 결과로 나타났다. 또한 유리체강내 베바시주맵 주입술 단독 치료는 망막에 레이저나 냉동치료로 인한 반흔이 남지 않는다는 장점을 가진다. 따라서 stage 3 + 미숙아 망막병증에서 일차 유리체강내 베바시주맵 주입술은 효과적이며 상대적으로 주변부 망막을 보존할 수 있는 치료로서 기존 레이저 광응고술의 좋은 대안이 될 수 있을 것으로 생각한다. 그러나 향후 베바시주맵의 합병증 및 이를 예방할 수 있으면서도 효과적인 베바시주맵의 안전

용량에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

REFERENCES

- 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) Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very pre-term infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 2005;115:990-6.
- 3) Anderson CG, Benitz WE, Madan A. Retinopathy of prematurity and pulse oximetry: a national survey of recent practices. *J Perinatol* 2004;24:164-8.
- 4) SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1959-69.
- 5) Tompkins C. A sudden rise in the prevalence of retinopathy of prematurity blindness? *Pediatrics* 2001;108:526.
- 6) Gibson DL, Sheps SB, Schechter MT, et al. Retinopathy of prematurity: a new epidemic? *Pediatrics* 1989;83:486-92.
- 7) Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5177-82.
- 8) Das A, McGuire PG. Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:721-48.
- 9) Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-94.
- 10) Good WV; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004;102:233-48; discussion 248-50.
- 11) 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.
- 12) CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908.
- 13) Tonello M, Costa RA, Almeida FP, et al. Panretinal photocoagulation versus PRP plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy (IBeHi study). *Acta Ophthalmol* 2008;86:385-9.
- 14) Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010;117:1078-86.e2.
- 15) Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, et al. Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmology* 2012;119:1184-9.
- 16) Higashiyama T, Sawada O, Kakinoki M, et al. Prospective comparisons of intravitreal injections of triamcinolone acetonide and bevacizumab for macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2013;91:318-24.
- 17) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
- 18) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. One-year outcome--structure and function. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1408-16.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Choi W, Heo H. Effect of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab injection on zone I retinopathy of prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53:120-6.
- 22) Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603-15.
- 23) Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004;24:676-98.
- 24) Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 2013;120:2300-9.
- 25) Wu WC, Yeh PT, Chen SN, et al. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in taiwan. *Ophthalmology* 2011;118:176-83.
- 26) Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. 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.
- 27) 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.
- 28) Sato T, Wada K, Arahori H, et al. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2012;153:327-33.e1.
- 29) Karaca C, Oner AO, Mirza E, et al. Bilateral effect of unilateral bevacizumab injection in retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1099-101.
- 30) Larsen JS. The sagittal growth of the eye. 3. Ultrasonic measurement of the posterior segment (axial length of the vitreous) from birth to puberty. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1971;49:441-53.
- 31) Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2014;92:577-81.

= 국문초록 =

Stage 3 플러스 징후를 동반한 미숙아 망막병증에서 일차 유리체강내 베바시주맙 주입술의 효과

목적: Plus 징후를 동반한 Stage 3 미숙아 망막병증에서 레이저광응고술 대신 일차적으로 유리체강내 베바시주맙 주입술을 시행하고 그 치료효과 및 안정성에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2011년 3월부터 2013년 2월까지 본원에서 plus 징후가 동반된 stage 3 미숙아 망막병증을 진단받고 유리체강내 베바시주맙 주입술을 시행 받은 환자 중 9개월 이상 경과 관찰이 가능하였던 16명 30안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결과: 평균 재태기간은 26+4주 \pm 11일, 평균 출생체중은 822 \pm 251.4 g이었다. 치료 당시 범위는 zone II가 24안, zone III가 6안이었다. Plus 징후가 관찰된 후 평균 1.3 \pm 1일 후에 치료를 시행하였으며, 치료 시 평균 수태 후 주령은 38+2주 \pm 16일이었다. 평균 추적관찰 기간은 16.6 \pm 6.9개월로 주사 후 평균 4.6 \pm 2.3일 이후에 plus 징후가 호전되기 시작하였으며, 평균 24.3 \pm 12.4일 후에 plus 징후가 소실되었다. 9개월 이상의 경과관찰 기간 중 1안은 유리체강내 주입술로 인한 외상과는 관련이 없는 것으로 생각되는 백내장이 발생하여 백내장 적출술을 시행하였으나 치료 실패로 분류하였으며, 국소적, 전신적 합병증은 관찰되지 않았다.

결론: Plus 징후를 동반한 stage 3 미숙아 망막병증에서 일차적 유리체강내 베바시주맙 주입술은 단기적으로 효과적이며 안전한 치료 방법이다.

〈대한안과학회지 2015;56(1):62-69〉
