

## 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 유리체내 베바시주맙주입술 후 초기 시력 반응의 의의

### Significance of Early Visual Responses to Bevacizumab for Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion

류가형 · 노동현 · 이준엽 · 사공민

Gahyung Ryu, MD, Donghyoun Noh, MD, Junyeop Lee, MD, PhD, Min Sagong, MD, PhD

영남대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

**Purpose:** To determine whether early visual acuity response to intravitreal bevacizumab in macular edema (ME) secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO) is associated with 12-month follow-up outcome.

**Methods:** Sixty treatment-naïve patients (60 eyes) with ME secondary to BRVO treated with intravitreal bevacizumab (1.25 mg) were retrospectively included. Initially, all patients were injected monthly to achieve fluid resolution and followed up with a *pro re nata* regimen for at least 12 months. The relationship between early (month 1) and late (month 12) visual acuity response (mean change from baseline in best-corrected visual acuity [BCVA]; categorized improvement [ $<1$ ,  $1-3$ , or  $\geq 3$  logMAR lines in BCVA]) was explored.

**Results:** The proportions of eyes with  $<1$ ,  $1-3$ , and  $\geq 3$ -line improvements at 1 month were 19 eyes (31.7%), 17 eyes (28.3%), and 24 eyes (40%), respectively. Within each of the three response categories, the mean BCVA change from baseline at 12 months and onward did not vary by more than 1 line from the observed mean BCVA improvement at 1 month. Inter-cohort differences across the three response categories in mean BCVA change from baseline were statistically significant at each time point. Early BCVA response at 1 month showed significant associations with  $\geq 3$  line improvement and BCVA response at 12 months in multiple logistic and linear regression analyses.

**Conclusions:** Early BCVA responses to bevacizumab are associated with subsequent responses over the entire 12-month duration of treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(8):937-946

**Keywords:** Bevacizumab, Branch retinal vein occlusion, Early response, Macular edema, Visual response

망막정맥폐쇄는 당뇨병망막병증 다음으로 흔히 발생하는

망막혈관질환이다.<sup>1-3</sup> 이들 중 망막분지정맥폐쇄가 가장 흔하고, 이는 망막중심정맥폐쇄에 비해 약 4배 더 호발하는 것으로 보고된다.<sup>1</sup> 망막분지정맥폐쇄를 야기하는 주된 위험인자로는 나이와 전신혈관질환인 고혈압, 동맥경화 등이 알려졌다.<sup>4</sup> 그 외 체질량지수, 알파-2 글로불린 수치, 고밀도지질단백질 수치, 음주량 등도 망막분지정맥폐쇄의 위험인자로 보고된 바 있다.<sup>5,6</sup>

망막분지정맥폐쇄는 예후가 좋은 편으로 알려져 있으나, 황반부종, 유리체 출혈, 황반허혈 등이 동반되었을 때에는

■ Received: 2017. 3. 23. ■ Revised: 2017. 5. 16.

■ Accepted: 2017. 7. 17.

■ Address reprint requests to Min Sagong, MD, PhD  
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Hospital,  
#170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea  
Tel: 82-53-620-3443, Fax: 82-53-626-5936  
E-mail: msagong@ynu.ac.kr

\* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2017 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.

영구적 시력 손상을 유발할 수 있으며, 그중 황반부종이 시력 저하의 가장 흔한 원인이다.<sup>3,7-9</sup> 망막분지정맥폐쇄의 자연 경과를 관찰한 연구에서 발병 후 1년 동안 5~15% 정도에서 황반부종이 발생하였으며, 절반 이상은 적극적인 치료가 필요한 것으로 보고하였다.<sup>10</sup> 황반부종은 내측혈액망막장벽이 파괴되어 발생하는 병적인 반응으로, 혈관내피세포성장인자나 인터루킨-12 등과 같은 염증성 사이토카인이 혈관 투과성을 증가시켜 망막의 외망상층이나 내과립층으로 체액이나 혈장 성분이 누출되어 고이면서 발생한다.<sup>11</sup> 또한, 유리체내 혈관내피세포성장인자 농도가 망막모세혈관 비관류 면적 및 황반부종의 정도와 유의한 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>12</sup> 이를 근거로 하여 최근에는 유리체내 항혈관내피세포성장인자(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) 주입술이 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종의 치료로 널리 사용되고 있다.

최근 다양한 망막질환들에서 치료 후 초기 반응에 따른 장기 시력 예후와의 관련성을 연구한 보고들이 있었다. 대표적으로 당뇨망막부종 환자들을 대상으로 한 Protocol I의 사후분석에서 라니비주맙(Ranibizumab, Lucentis®, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA) 주사 치료 후 초기 시력 반응이 장기 시력 예후를 예측할 수 있음을 보고하였다.<sup>13</sup> 망막분지정맥폐쇄 환자들을 대상으로 한 연구에서도 베바시주맙(Bevacizumab, Avastin®, Genentech, South San Francisco, CA, USA) 주사 치료 후 최종 시력 예후에 영향을 미치는 초기 시력 반응을 포함한 다양한 인자들을 후향적으로 분석한 연구가 있었다.<sup>14</sup> 하지만 대상 환자 수가 적고, 경과관찰 기간이 짧았으며, 이전의 다른 치료를 받은 기왕력이 있는 환자들도 포함되었고, 시간영역 빛간섭단층촬영(Time domain optical coherence tomography)으로 분석한 한계점이 있었다. 또한 주사 치료 후 초기 시력 반응과 장기 예후 사이의 상관관계를 직접적으로 비교 분석하지는 않았다. 그러므로 본 연구에서는 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자를 대상으로 유리체내 베바시주맙 주사 치료를 시행하였을 때 초기 1개월째 최대교정시력 상승 정도에 따른 12개월째 치료 성적과의 연관성을 분석하고자 하였다.

## 대상과 방법

### 대상환자의 분포 및 특징

2013년 1월부터 2015년 10월까지 영남대학교병원 안과에서 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종으로 진단받고 유리체내 베바시주맙 주입술로 치료받아 온 환자 60명을 대상으로 의무기록 분석을 통하여 후향적 연구를 시행하였다.

경과관찰 기간이 12개월 미만인 환자, 이전 다른 치료 경험이 있거나 경과관찰 기간 중 다른 치료를 병행한 환자(국소 레이저치료, 유리체내 항혈관내피세포성장인자 혹은 스테로이드 주입술, 백내장수술을 제외한 유리체절제술 및 다른 안구 내 수술적 치료 경험이 있는 경우), 시력과 황반두께에 영향을 미칠 수 있는 추가적인 시신경 및 망막 질환을 가진 환자는 제외하였다. 초진 시력이 좋은 환자들의 경우 시력 호전 정도가 제한적으로 나타나게 되는 천장효과(ceiling effect)를 배제하기 위해 초진 시력이 Snellen 시력으로 20/40 초과인 경우 대상에서 제외하였다. 반대로, 초진 시력이 나쁜 환자들도 주사 후 시력 호전 정도가 과대평가 될 수 있어서 초진 시력이 20/200 미만인 경우도 대상에서 제외하였다. 본 연구는 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며 영남대학교병원 임상연구윤리위원회(Institutional review board, IRB)의 승인을 얻었다.

### 데이터 수집

초진 시, 그리고 주사 후 1, 3, 6, 12개월째 최대교정시력과 중심황반두께(central macular thickness), 빛수용체타원체구역(ellipsoid zone) 및 외경계막(external limiting membrane) 연속성, 고반사점(Hyper-reflective foci)의 개수를 분석하였다. 최대교정시력은 한천석 시력표를 이용하여 측정하였으며 통계분석을 위하여 로그마 시력(logarithm of the minimal angle of resolution, logMAR)으로 전환하였다. 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(spectral domain optical coherence tomography, Spectralis OCT®: Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany)을 바탕으로 자동화된 프로그램을 사용하여(Heidelberg Eye, version 1.7.0.0; Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany) 중심와 주위 직경 1 mm 영역의 망막 두께를 측정하여 중심황반두께를 구했으며, 중심와를 통과하는 수평 Raster scan을 바탕으로 중심와 주위 직경 2 mm 영역에서 빛수용체타원체구역 및 외경계막에 해당하는 고반사영역을 평가하여 연속성 여부를 판단하였다. 고반사점은 수평, 수직 Raster scan을 바탕으로 중심와 주위 직경 1.4 mm 이내의 범위에서 두 이미지 중 한 군데에서라도 관찰되면 고반사점이 있는 것으로 판단하였다. 위치에 따라 내경계막으로부터 외핵층까지를 내망막, 외경계막으로부터 망막색소상피층까지를 외망막, 망막하액으로부터 망막색소상피층 전까지를 망막하층으로 나누어 고반사점의 개수를 평가하였다. 형광안저혈관조영술(Spectralis HRA2®: Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany)을 바탕으로 망막중심오목무혈관부위(foveal avascular zone)를 둘러싸고 있는 오목주위모세혈관망(Perifoveal capillary ring)의 손상이 관찰되는 경우 황반허혈이 있는 것으로 판단하였다.

초기 시력 반응과 12개월째 성적 간의 연관성을 알아보기 위하여 초진 시력으로부터 주사 후 1개월째 최대교정시력 변화가 logMAR 시력 1줄 미만 시력 상승 군, 1줄 이상 3줄 미만 시력 상승 군, 3줄 이상 시력 상승 군으로 분류하였다.

#### 경과관찰 및 치료 프로토콜

첫 주사 후 1-6개월까지는 매달 경과관찰하였고 그 이후 12개월까지는 술자의 판단에 따라 1개월 또는 2개월 간격으로 경과관찰을 시행하였다. 첫 주사 후 빛간섭단층촬영 검사에서 망막하액이나 망막내액이 남아있는 경우 매달 연속 주사를 시행하였고 완전히 흡수된 후에는 빛간섭단층촬영에서 중심황반두께가 50  $\mu$ m 이상 증가하면서 1줄 이상

의 시력저하를 동반하는 경우 추가 주사를 시행하였다.

#### 데이터 분석

데이터의 통계분석을 위해 SPSS Statistics 20 (IBM, Corp., Armonk, NY, USA) 소프트웨어를 이용하였다. 초기 시력 반응에 따라 나뉘어진 세 군 사이의 비교를 위해 One way analysis of variance (ANOVA) test 또는 Pearson's chi-squared test, Kruskal-Wallis test를 사용하였다. 사후분석은 Tukey 방법을 이용하였다. 장기 시력 예후에 영향을 미치는 인자 분석을 위해 Logistic regression analysis와 Linear regression analysis를 이용하였다. 모든 통계는 *p*-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

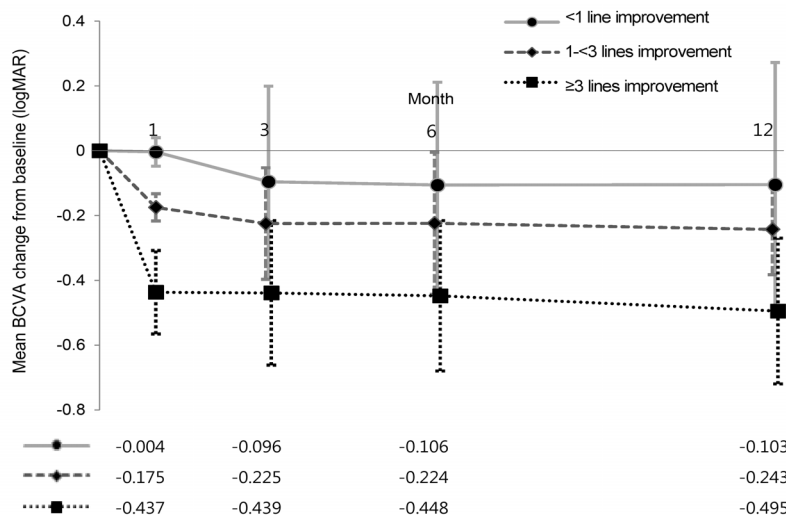
**Table 1.** Demographic and baseline characteristics of pooled study eyes, categorized by BCVA response at 1 month after the first bevacizumab injection

	BCVA changes from baseline at 1 month			<i>p</i> -value
	< 1 line improvement (n = 19)	1- < 3 lines improvement (n = 17)	$\geq$ 3 lines improvement (n = 24)	
Age (years)	62.3 $\pm$ 8.8	60.8 $\pm$ 10.7	61.8 $\pm$ 11.1	0.900*
Male:Female	8:11	7:10	13:11	0.640 <sup>†</sup>
Hypertension	6	7	8	0.877 <sup>†</sup>
Lens status (phakic:pseudophakic)	16:3	12:5	22:2	0.202 <sup>†</sup>
Symptom duration (months)	3.8 $\pm$ 2.1	4.3 $\pm$ 2.9	1.6 $\pm$ 0.4	0.872 <sup>‡</sup>
Baseline BCVA (logMAR)	0.45 $\pm$ 0.05	0.52 $\pm$ 0.07	0.68 $\pm$ 0.06	0.004 <sup>‡§</sup>
Baseline CMT ( $\mu$ m)	352.2 $\pm$ 47.3	475.7 $\pm$ 44.9	449.5 $\pm$ 25.0	0.061 <sup>‡</sup>
Foveal ischemia	1	4	3	0.274 <sup>†</sup>
Hyper-reflective foci				
Intra-retinal	3.6 $\pm$ 4.9	2.9 $\pm$ 5.0	1.1 $\pm$ 1.6	0.259*
Outer-retinal	2.6 $\pm$ 3.6	4.2 $\pm$ 5.5	2.3 $\pm$ 3.0	0.477*
Sub-retinal	0.2 $\pm$ 0.7	1.1 $\pm$ 2.0	0.3 $\pm$ 0.9	0.226*

Values are presented as mean  $\pm$  SD unless otherwise indicate.

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; CMT = central macular thickness.

\*One way analysis of variance (ANOVA) test; <sup>†</sup>Pearson's chi-square test; <sup>‡</sup>Kruskal-Wallis Test; <sup>§</sup>Post-hoc test (Tukey method) between group comparison. < 1 line improvement vs.  $\geq$  3 lines Improvement, *p* = 0.013. 1- < 3 line improvement vs.  $\geq$  3 lines Improvement, *p* = 0.011.



**Figure 1.** Mean best-corrected visual acuity (BCVA) changes from baseline over time, categorized by BCVA response at 1 month after the first bevacizumab injection. Within the groups, the mean BCVA changes from baseline did not vary by more than 1 line after 1 month over the entire period. Inter-cohort differences were significant at each time point. Post-hoc test (Tukey method) between group comparison. < 1 line improvement vs.  $\geq$  3 lines Improvement, *p* < 0.001, at each time point. 1- < 3 line improvement vs.  $\geq$  3 lines Improvement, *p* < 0.001, *p* = 0.016, *p* = 0.022, *p* = 0.011.

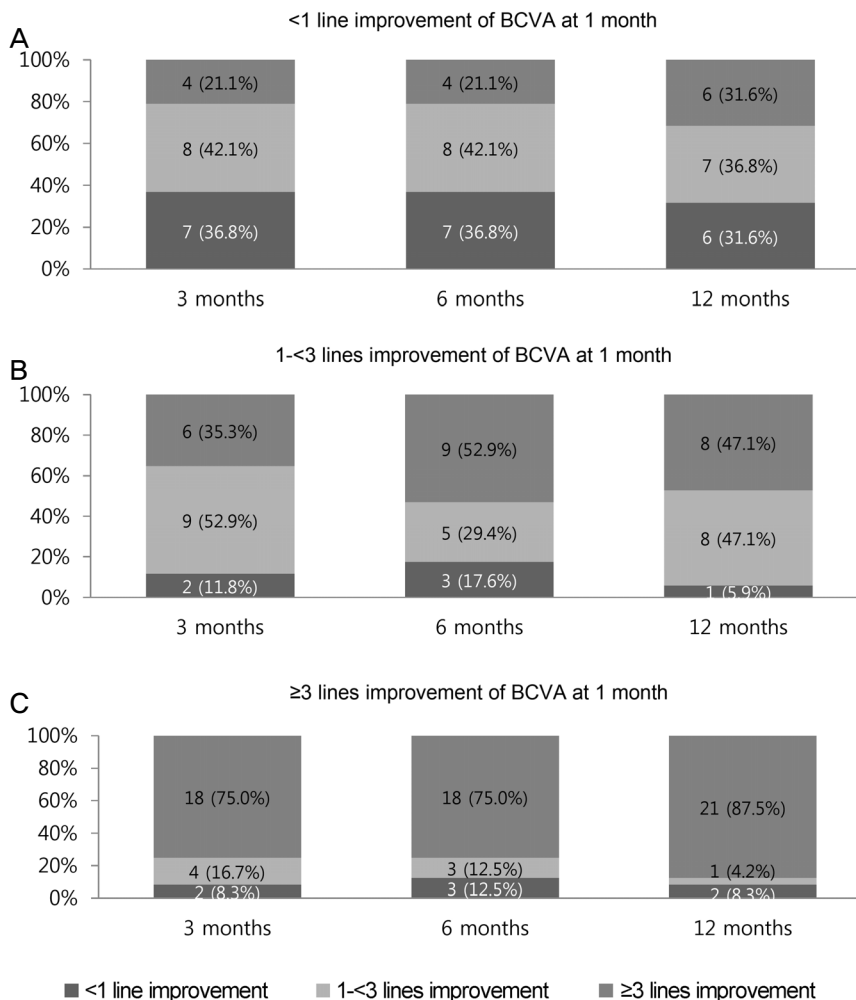
## 결 과

대상 환자 60명의 평균 연령은  $61.7 \pm 10.1$ 세였고 남자가 28명(46.7%), 여자는 32명(53.3%)이었다. 주사 전 평균 최대교정시력(logMAR)은  $0.31 \pm 0.14$ , 평균 중심황반두께는  $428.7 \pm 144.6 \mu\text{m}$ 였으며, 평균 증상발현기간은  $3.4 \pm 8.2$ 개월이었다.

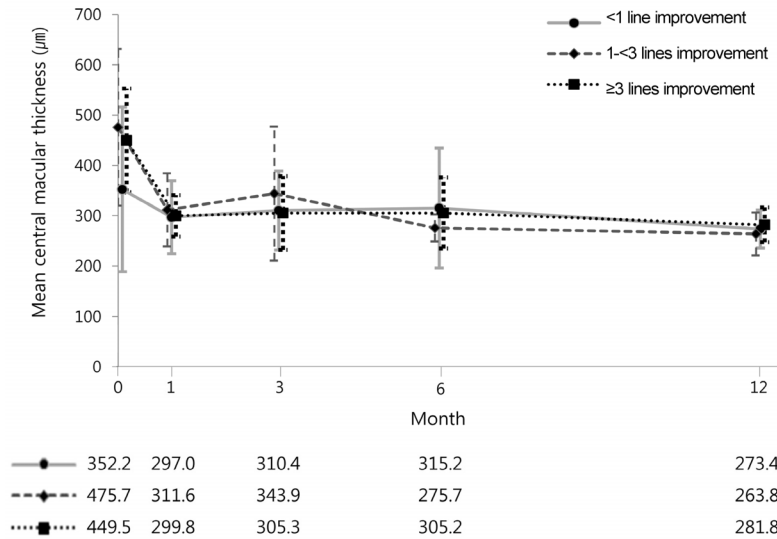
주사 후 1개월째 1줄 미만의 시력 향상을 보인 군은 19명(31.7%), 1줄 이상 3줄 미만의 시력향상을 보인 군은 17명(28.3%), 3줄 이상 시력 향상을 보인 군은 24명(40%)이었다. 주사 후 1개월째 3줄 이상 시력 향상을 보인 군에서 다른 군에 비해 초진 시 최대교정시력이 유의하게 낮았다( $p < 0.001$ , at each time point, 1줄 미만 시력 향상 군 vs. 3줄 이상 시력 향상 군;  $p < 0.001$ ,  $p = 0.016$ ,  $p = 0.022$ ,  $p = 0.011$ , at each time point, 1줄 이상 3줄 미만 시력 향상 군 vs. 3줄 이상 시력 향상 군). 그 외 나이, 성별, 고혈압 여부, 수정체 상태, 증상발현기간, 초진 시 최대교정시력, 중심황반두께, 황반허혈 여부, 고반사점 개수는 각 군 간의 차이를 보이지

않았다(Table 1).

첫 1개월 이후의 경과관찰 동안 세 군 모두 초기 최대교정시력 상승 정도가 유지되었으며, 지속적인 치료에도 추가적인 시력 상승이 1줄을 넘지 않았다. 1, 3, 6, 12개월째 평균 시력 변화는 1개월째 3줄 이상 시력 상승이 있었던 군에서 다른 두 군에 비해 높게 나타났다( $p < 0.001$ , at each time point, 1줄 미만 시력 향상 군 vs. 3줄 이상 시력 향상 군;  $p < 0.001$ ,  $p = 0.016$ ,  $p = 0.022$ ,  $p = 0.011$ , at each time point, 1줄 이상 3줄 미만 시력 향상 군 vs. 3줄 이상 시력 향상 군) (Fig. 1). 또한 각 군별로 3, 6, 12개월째 시력 변화 정도를 비교하였을 때, 1개월째 1줄 미만의 시력 향상을 보인 환자 중에서는 1/3 미만의 환자에서만 3줄 이상의 시력 향상을 보였다(21.1%, 21.1%, 31.6% at each time point). 이와 반대로 1개월째 3줄 이상의 시력 향상이 있었던 환자들은 각 시기마다 대부분 3줄 이상의 시력 향상이 있었으며(75%, 75%, 87.5%, at each time point), 10% 내외에서 1줄 미만의 시력 향상이 있는 것으로 나타났다(8.3%, 12.5%, 8.3%, at each time point) (Fig. 2). 경과관찰 기간 동안 지



**Figure 2.** Frequency distribution of best-corrected visual acuity (BCVA) improvement, categorized by BCVA response at 1 month. (A) Within the subset of eyes with < 1 line BCVA improvement at 1 month, approximately one-third of eyes continued to show < 1 line BCVA improvement at each time point. (B) Within the subset of eyes with 1 - < 3 lines BCVA improvement at 1 month, most eyes showed ≥ 1 line BCVA improvement at each time point. (C) Within the subset of eyes with a pronounced initial BCVA response (≥ 3 lines improvement) at 1 month, most eyes maintained this response over the entire period.



**Figure 3.** Mean central macular thickness (CMT) over time, categorized by best-corrected visual acuity response at 1 month after the first bevacizumab injection. There were no inter-cohort differences in mean CMT at each time point ( $p = 0.061$ ,  $p = 0.651$ ,  $p = 0.600$ ,  $p = 0.420$ ,  $p = 0.353$ , at each time point).

**Table 2.** Logistic regression analysis of 3 lines or more visual improvement at 12 months

	Logistic regression of $\geq 3$ lines improvement in BCVA at 12 months			
	Univariate		Multivariate	
	Odds ratio	p-value	Odds ratio	p-value
Age (years)	0.976	0.366		
Male:Female	0.832	0.726		
Baseline BCVA (logMAR)	44.992	0.006	11.179	0.097
Baseline CMT ( $\mu\text{m}$ )	1.003	0.289		
BCVA change $\geq 3$ lines at 1 month	11.000	0.001	7.568	0.006
Absence of fluid at 1 month	1.800	0.352		
Cumulative number of bevacizumab injection	0.848	0.356		
Symptom duration	0.892	0.146		

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; CMT = central macular thickness.

속적으로 1줄 미만의 시력 향상을 보인 경우는 6명이었는데 그 원인을 분석해 보았을 때 황반부종이 재발 혹은 지속된 경우가 4명(66.7%), 빛수용체의 손상이 회복되지 않은 경우가 3명(50%), 황반허혈이 동반된 경우가 1명(16.7%)이었다.

평균 중심황반두께는 세 군 모두 첫 1개월째 가장 급격히 줄어들었으며, 12개월째까지 꾸준히 감소하는 양상을 보였으나, 각 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.061$ ,  $p=0.651$ ,  $p=0.600$ ,  $p=0.420$ ,  $p=0.353$ , at each time point) (Fig. 3). 주사 후 빛수용체타원체구역 및 외경계막 상태를 비교 분석해 보았을 때, 1개월째 1줄 미만의 시력향상을 보인 군을 제외한 두 군에서는 첫 1개월째 뚜렷한 회복 이후 회복 상태가 유지되는 양상을 보였고, 1개월째 1줄 미만의 시력향상을 보인 군에서는 3개월째까지 회복이 진행되는 양상을 보였다(Supplementary Fig. 1). 하지만 빛수용체타원체구역 및 외경계막 상태 역시 세 군 간의 의미 있는 차이는 없었다(ellipsoid zone,  $p=0.810$ ,  $p=0.455$ ,  $p=0.184$ ,  $p=0.039$ ,  $p=0.273$ ,

at each time point; external limiting membrane,  $p=0.752$ ,  $p=0.211$ ,  $p=0.929$ ,  $p=0.104$ ,  $p=0.769$ , at each time point).

경과관찰 기간 중 시행한 총 유리체내 베바시주맙 주사 횟수는 1개월째 1줄 미만의 시력 향상을 보인 군에서  $2.68 \pm 1.34$ 회, 1줄 이상 3줄 미만의 시력 향상을 보인 군에서  $3.94 \pm 1.68$ 회, 3줄 이상의 시력 향상을 보인 군에서  $2.96 \pm 1.30$ 회로 세 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.053$ ).

단변량 로지스틱 회귀분석을 통해 12개월째 3줄 이상의 시력 상승과 연관이 있는 인자를 알아보았다. 초진 시력이 나쁠수록( $p=0.006$ ), 주사 후 1개월째 3줄 이상 시력 향상이 있는 경우( $p=0.001$ )가 연관성을 보였다. 반면 나이( $p=0.366$ ), 성별( $p=0.726$ ), 초진 시 중심황반두께( $p=0.289$ ), 주사 후 1개월째 황반부종 소실 여부( $p=0.352$ ), 총 베바시주맙 주사 횟수( $p=0.356$ ), 증상발현기간( $p=0.146$ )은 의미 있는 연관성이 보이지 않았다. 단변량 로지스틱 회귀분석에서 연관성을 보인 두 변수로 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였을 때에는 주사 후 1개월째 3줄 이상 시력 향상이 있는 경우( $p=0.006$ )만이 12개월째 3줄 이상 시력 상승 여부에 영향을

**Table 3.** Linear regression analysis of change from baseline in BCVA at 12 months

	Linear regression of BCVA response at 12 months			
	Univariate		Multivariate	
	Estimate	p-value	Estimate	p-value
Age	-0.001	0.813	0.002	0.682
Male:Female	-0.003	0.966	0.050	0.632
Baseline BCVA (logMAR)	0.300	0.077	0.089	0.739
Baseline CMT ( $\mu\text{m}$ )	0.001	0.120	0.001	0.858
BCVA change $\geq 3$ lines at 1 month	0.325	<0.001	0.234	0.046
Absence of fluid at 1 month	-0.025	0.788	-0.089	0.388
Cumulative number of bevacizumab injection	0.001	0.997	0.015	0.680
Symptom duration	-0.009	0.084	-0.003	0.831

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; CMT = central macular thickness.

미치는 변수로 나타났다(Table 2). 단변량 선형회귀분석을 통해 12개월째 시력 변화에 영향을 미치는 인자를 알아보았을 때에도 로지스틱 회귀분석과 마찬가지로 주사 후 1개월째 3줄 이상 시력 향상이 있는 경우만이 12개월째 시력 향상에 영향을 미치는 유의한 변수로 나타났으며, 다변량 선형회귀분석에서도 같은 결과를 보여주었다( $p < 0.001$ , univariate linear regression;  $p = 0.046$ , multivariate linear regression) (Table 3).

## 고 찰

본 연구에서는 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자에게 흔히 사용되는 항혈관내피세포성장인자인 베바시주맵 주사 후 초기 치료 반응과 12개월째 장기 치료 예후와의 상관관계를 알아보았다. 주사 후 초기 치료 반응은 다양하게 나타났으며, 이는 12개월째 비교적 장기 치료 예후와 연관되는 것으로 나타났다.

주사 후 1개월째 시력 상승 정도에 따라 분류하였고 세 군은 비슷한 분포를 보였다. 세 군 모두 초기 시력 상승 정도가 경과관찰 기간 동안 유지되었으며 지속적인 치료에도 추가적인 시력 상승은 1줄을 넘지 않았다. 1개월째 3줄 이상 시력 상승을 보인 군은 다른 두 군에 비해 매 추적 관찰 기간 동안 유의한 시력 상승을 유지하였다. 앞서 Chung et al<sup>14</sup>의 연구에서는 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자를 대상으로 유리체내 베바시주맵 주입술에 대한 최종 치료 반응을 최종 시력 5글자 상승 유무로 나누어 비교하였으며, 최종 시력과 초진 시력의 차이가 각각  $21.3 \pm 11.6$  vs.  $-1.4 \pm 7.0$ 글자로, 초기부터 그 차이가 지속됨을 보여주었다. 또한 Gonzalez et al<sup>13</sup>은 당뇨망막병증으로 인한 황반부종에서 라니비주맵 주사 치료 후 12주째 시력 상승의 정도를 10글자 이상, 5-9글자, 5글자 미만으로 나누어 분석하였고, 12주째 시력 상승의 정도( $16.5$  vs.  $8.2$  vs.  $2.8$  글자)가 52주( $16.5$  vs.  $8.2$  vs.  $2.8$  글자) 그리고 156주( $13.8$  vs.  $8.2$

vs. 3.0글자)까지 이어진다고 보고하였다.

초기 최대교정시력을 포함한 기저 특성 차이를 보상하기 위하여 다변량 로지스틱과 선형 회귀분석을 시행하였으며, 주사 후 1개월째 3줄 이상의 시력 상승 여부만이 12개월째 3줄 이상의 시력 상승 여부, 그리고 12개월째 시력 향상 정도와 유의한 연관성을 보여 단일 인자로는 가장 중요한 예후 인자로 나타났다. 이전에 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 초진 시 최대교정시력과 최종 시력 간의 연관성을 분석한 여러 연구 중 일부는 초진 시 시력이 좋을수록 시력 예후가 좋은 것으로 보고하였으나,<sup>15-18</sup> 다른 연구에서는 본 연구에서처럼 초진 시력과 최종 시력 예후가 관련이 없는 것으로 나타나기도 하였다.<sup>14,19</sup>

세 군에 대해 3, 6, 12개월째 시력 상승 정도의 분포를 분석하였을 때, 주사 후 1개월째 1줄 미만의 시력 상승을 보였던 군에서도 31.6%에서는 지속적인 치료 후 12개월째 3줄 이상의 시력 상승을 보인 것을 알 수 있었다. 이는 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 베바시주맵 주사 치료 후 5글자 이상의 최종 최대교정시력 상승을 보인 군의 21.4%가 초기에는 시력 상승이 나타나지 않았다는 이전의 보고와도 유사한 결과를 보여주었다.<sup>14</sup> 이는 초기 주사에 대한 반응이 적었던 환자에서도 일부에서는 지속적인 치료로 추가적 시력 호전을 기대할 수 있음을 의미하고, 초기 주사 치료 횟수가 부족했을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 또한 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종에서 라니비주맵 초기 1회 주사와 3회 부하(loading) 주사 프로토콜을 비교한 연구에서도 두 군 간의 유의한 차이는 없었으나 3회 부하 치료에서 1회 주사에 비해 초기 시력 상승이 상대적으로 더 높게 나타나는 결과를 보여주었는데,<sup>15</sup> 이 또한 치료 프로토콜에 따라 초기 시력 반응이 다를 수 있음을 의미한다고 생각해 볼 수 있다.

반면, 주사 후 1개월째 1줄 미만의 시력 상승을 보였던 군의 31.6%에서는 12개월째까지 지속적으로 1줄 미만의 시력 상승을 보였다. 앞서 망막분지정맥폐쇄에서 유리체내

항혈관내피세포성장인자 주입술의 치료 효용성을 보고한 여러 연구에서도 이와 비슷한 보고가 있었는데, 12개월 후에 57.1-64.9%에서는 15글자 이상 시력 상승이 있었던 반면 12.1-15.3%에서는 적극적인 치료에도 불구하고 5글자 미만의 시력상승을 보였다.<sup>20-22</sup> 이렇게 시력 반응이 제한적이었던 환자들과 관련하여서는 몇 가지 가설을 생각해 볼 수 있겠다. 첫 번째로 당뇨망막부종과 연령관련황반변성 환자에서 항혈관내피세포성장인자 주사 치료 후 결과에 혈관내피세포성장인자의 유전적 다형성이 영향을 줄 수 있다는 보고가 있다.<sup>23,24</sup> 이를 토대로, 망막분지정맥폐쇄에서도 이러한 유전적 다형성이 항혈관내피세포성장인자에 대한 반응도의 차이를 일으킬 수 있다고 생각된다. 두 번째로 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종 발생에는 혈관내피세포성장인자뿐만 아니라 다양한 염증성 사이토카인이 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>11</sup> 실제 인터루킨-12가 베바시주맙 치료에 불응하는 황반부종의 위험인자라는 결과가 보고되어, 염증성 사이토카인 농도에 따라 치료 반응이 다를 수 있을 것이라 생각할 수 있다.<sup>25</sup> 세 번째로 황반허혈에 의한 심부모세혈관총 밀도의 감소와 신경절세포층-내망상층의 저산소성 손상으로 인하여 시력 상승에 제한이 있었을 가능성도 생각해 볼 수 있다.<sup>26,27</sup> 네 번째로 빛수용체타원체구역의 연속성이 끊어지거나 두꺼워진 경우 시력 예후가 나쁘다는 기존의 보고처럼, 빛수용체타원체구역의 손상이 회복되지 않는 것이 제한적인 시력 상승을 보인 원인이라고 생각해 볼 수 있다.<sup>28</sup> 본 연구에서 지속적으로 시력 상승이 제한되었던 환자들을 대상으로 이러한 원인들을 평가해 보았을 때, 황반부종이 재발 혹은 지속된 경우가 66.7%, 빛수용체타원체구역의 손상이 있는 경우가 50%, 황반허혈을 보인 경우가 16.7%였다. 따라서 지속적인 치료에도 시력 상승이 제한적인 환자들에 대해서는 보다 적극적인 주사 프로토콜을 적용하거나 다른 종류의 혈관내피세포성장인자로 또는 스테로이드로의 변경을 고려해 볼 수 있을 것이다.

치료 예후를 예측하는 것은 치료 계획을 세우고 질병의 특성을 이해하는 데 중요한 역할을 한다. 앞서 망막분지정맥폐쇄 환자들을 대상으로 항혈관내피세포성장인자 주사에 대한 시력 예후를 예측할 수 있는 인자들에 관한 연구들이 있었고, 나이, 증상 발현기간, 초진 시 최대교정시력, 망막외측 고반사점(Hyper-reflective foci) 여부, 안저자가형광(fundus autofluorescence)의 밝기, 빛수용체타원체구역(ellipsoid zone) 경계의 결손 여부 등이 시력 예후 예측 인자로 알려졌다.<sup>16,17,28-30</sup> 하지만 이전에 알려진 예측인자들은 초진 시 부종과 출혈이 있는 상태에서는 정확한 평가가 어렵다는 한계가 있다. 본 연구는 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자에서 유리체내 베바시주맙 주입술에 대한 초기 시력

반응에 따른 12개월 후 비교적 장기 예후와의 연관성을 분석한 첫 임상 연구라는 점에서 의미가 있다. 그리고 실제 임상에서 주사치료 시 쉽게 장기 시력 결과를 예측할 수 있는 새로운 예후인자를 제시했다는 점에서 의의를 둘 수 있다.

하지만 본 연구에는 몇 가지 한계점이 있다. 비교적 적은 수의 집단을 대상으로 후향적인 방법으로 연구가 이루어졌고, 관찰 기간이 12개월로 길지 않았으며, 단일 주사 후 필요시(*pro re nata*) 주사하는 치료법을 적용하여 초기 치료 반응 시기를 평가하는 데 어려움이 있었다. 또한 방수 내 사이토카인 분석과 항혈관내피세포성장인자의 다형성을 포함한 유전자검사 및 빛간섭단층촬영혈관조영술을 시행하지 못해 초기 반응 차이에 대한 원인 분석이 부족했다는 아쉬움이 있다.

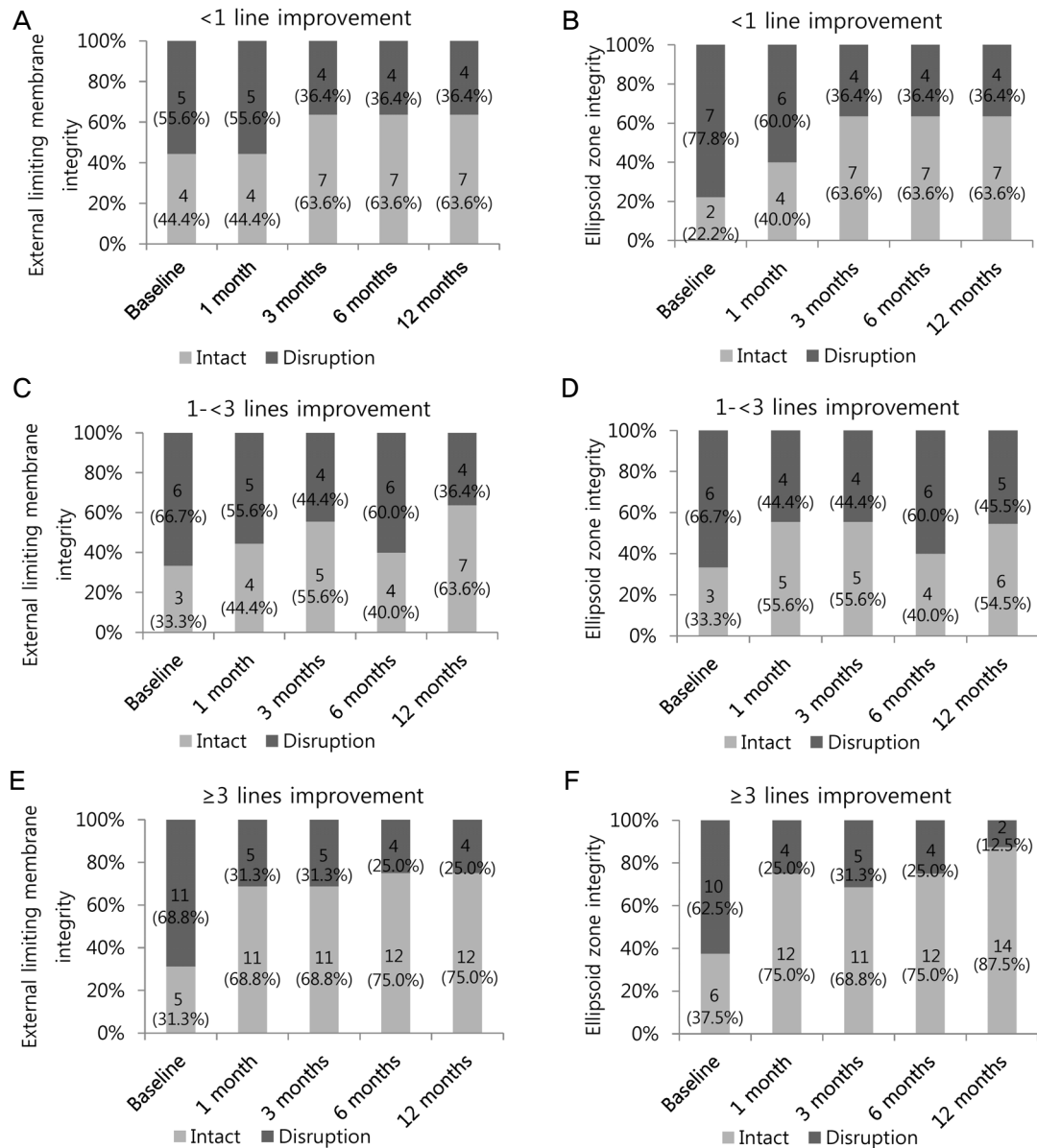
결론적으로 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자에서 베바시주맙 주사 치료 후 12개월째 시력 결과는 초기 시력 반응과 연관성이 높았다. 주사 후 1개월째 3줄 이상의 시력 상승을 보였던 군에서 그렇지 않은 군보다 12개월째까지 지속적으로 유의한 시력 상승을 보여주었지만, 초기 시력 반응이 1줄 미만인 환자군의 31.6%에서는 지속적인 베바시주맙 치료에도 불구하고 12개월째까지 뚜렷한 시력 개선을 보이지 않았다. 이에 따라, 주사 치료 후 초기 시력 반응이 좋지 않은 환자에 대한 적절한 치료 프로토콜에 대해 추가적인 전향적 다기관 연구들이 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch ophthalmol* 2008;126:513-8.
- 2) Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010;117:313-9.e1.
- 3) Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1243-7.
- 4) Wong T, Mitchell P. The eye in hypertension. *The Lancet* 2007; 369:425-35.
- 5) Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1993;116:286-96.
- 6) Sperduto RD, Hiller R, Chew E, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology* 1998;105:765-71.
- 7) The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.

- 8) Shilling JS, Jones CA. Retinal branch vein occlusion: a study of argon laser photocoagulation in the treatment of macular oedema. *Br J Ophthalmol* 1984;68:196-8.
- 9) Noh GM, Lee JE, Nasm KY, et al. Macular ischemia correlated with final visual outcome in retinal vein occlusion patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2014;55:1493-8.
- 10) Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117:1094-101.e5.
- 11) Chew EY, Ferris III FL. Nonproliferative diabetic retinopathy. In: Ryan SJ, Schachat AP, Hinton DR, Wilkinson CP, eds. *Retina*, 4th ed. St Louis: Mosby Elsevier Inc., 2006; v. 2. chap. 67.
- 12) Browning DJ. *Retinal Vein Occlusions: Evidence-based Management*. Springer Science & Business Media, 2012: 265-78.
- 13) Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, et al. Early and long-term responses to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema: analysis of protocol I data. *Am J Ophthalmol* 2016;172:72-9.
- 14) 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.
- 15) Miwa Y, Muraoka Y, Osaka R, et al. Ranibizumab for macular edema after branch retinal vein occlusion: One initial injection versus three monthly injections. *Retina* 2017;37:702-9.
- 16) Kang JW, Lee H, Chung H, Kim HC. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after intravitreal bevacizumab for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:1413-21.
- 17) Park B, Kim J, Chung H, Kim HC. Correlation of fundus autofluorescence with foveal microstructures and vision in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2014;34:531-8.
- 18) Kang KT, Kim YC, Kim KS. Factors related to repeatability of intravitreal bevacizumab injections in branch retinal vein occlusion macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1580-5.
- 19) Baek SU, Kwon SI, Park IW, Choi KJ. Consecutive macular edema and visual outcome in branch retinal vein occlusion. *J Ophthalmol* 2014;2014:439483.
- 20) Clark WL, Boyer DS, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2016;123:330-6.
- 21) Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118:1594-602.
- 22) Narayanan R, Panchal B, Stewart MW, et al. Grid laser with modified pro re nata injection of bevacizumab and ranibizumab in macular edema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL report no 2. *Clin Ophthalmol* 2016;10:1023-9.
- 23) El-Shazly SF, El-Bradey MH, Tameesh MK. Vascular endothelial growth factor gene polymorphism prevalence in patients with diabetic macular oedema and its correlation with anti-vascular endothelial growth factor treatment outcomes. *Clin Exp Ophthalmol* 2014;42:369-78.
- 24) Kloeckener-Gruissem B, Barthelmes D, Labs S, et al. Genetic association with response to intravitreal ranibizumab in patients with neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4694-702.
- 25) Kaneda S, Miyazaki D, Sasaki S, et al. Multivariate analyses of inflammatory cytokines in eyes with branch retinal vein occlusion: relationships to bevacizumab treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2982-8.
- 26) Kang JW, Yoo R, Jo YH, Kim HC. Correlation of microvascular structures on optical coherence tomography angiography with visual acuity in retinal vein occlusion. *Retina* 2016 Nov 8. [Epub ahead of print]
- 27) Lim HB, Kim MS, Jo YJ, Kim JY. Prediction of retinal ischemia in branch retinal vein occlusion: Spectral-domain optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:6622-9.
- 28) Kang HM, Chung EJ, Kim YM, Koh HJ. Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) patterns and response to intravitreal bevacizumab therapy in macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:501-8.
- 29) Jaissle GB, Szurman P, Feltgen N, et al. Predictive factors for functional improvement after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:183-92.
- 30) Kim SJ, Yoon YH, Kim HK, et al. Baseline predictors of visual acuity and retinal thickness in patients with retinal vein occlusion. *J Korean Med Sci* 2015;30:475-82.





**Supplementary Figure 1.** Structural changes of external limiting membrane (ELM) and ellipsoid zone (EZ) integrity over time, categorized by best-corrected visual acuity (BCVA) response at 1 month. No significant difference in distribution of ELM and EZ restoration among three groups at each time point. (A) ELM integrity over time in < 1 line BCVA improvement group. (B) EZ integrity over time in < 1 line BCVA improvement group. (C) ELM integrity over time in 1- < 3 lines BCVA improvement group. (D) EZ integrity over time in 1- < 3 lines BCVA improvement group. (E) ELM integrity over time in ≥ 3 lines BCVA improvement group. (F) EZ integrity over time in ≥ 3 lines BCVA improvement group.

= 국문초록 =

## 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 유리체내 베바시주맙주입술 후 초기 시력 반응의 의의

**목적:** 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자에서 베바시주맙 치료 시 초기 시력 반응 정도와 12개월 후 치료 성적과의 연관성을 알아보고자 하였다.

**대상과 방법:** 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종 진단 후 유리체내 베바시주맙 주입술로 치료하면서 12개월 이상 경과관찰이 가능했던 환자 60명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 첫 치료 후 황반부종이 남아 있는 경우 흡수될 때까지 매달 주사를 시행하였고 이후에는 필요시 추가 주사를 시행하였다. 치료 후 1개월째 최대교정시력 상승 정도(<1, 1~<3, ≥3줄; logMAR)에 따른 12개월째 치료 결과를 비교 분석하였다.

**결과:** 첫 주사 후 1개월째 1줄 미만의 시력 향상을 보인 군은 19명(31.7%), 1줄 이상 3줄 미만의 시력 향상을 보인 군은 17명(28.3%), 3줄 이상 시력 향상을 보인 군은 24명(40%)이었다. 세 군은 첫 1개월 이후 추가적 시력 향상이 1줄을 넘지 않았으며, 시력 향상 정도는 1개월째 3줄 이상 시력 향상을 보인 군에서 다른 군에 비해 유의한 차이를 보였다. 로지스틱 회귀분석 및 선형 회귀분석에서 주사 후 1개월째 3줄 이상의 시력 향상 여부가 12개월째 3줄 이상의 시력 상승과 시력 향상 정도가 유의한 상관관계를 보였다.

**결론:** 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자에서 베바시주맙 치료 후 초기 1개월째 시력 반응이 12개월째 시력 예후와 연관성이 높았다.

〈대한안과학회지 2017;58(8):937-946〉