

유리체강 내 라니비주맙, 애플리버셉트주입술 후 안압상승에 대한 분석

Analysis of Intraocular Pressure Elevation after Intravitreal Injection of Ranibizumab and Aflibercept

문태규 · 하준영 · 성미선 · 박상우

Tae Kyu Moon, MD, Jun Young Ha, MD, Mi Sun Sung, MD, PhD, Sang Woo Park, MD, PhD

전남대학교 의과대학 안과학교실

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

Purpose: To evaluate long-term intraocular pressure (IOP) and risk of IOP elevation after intravitreal injection of ranibizumab or aflibercept in patients with age-related macular degeneration (AMD).

Methods: From January 2013 to December 2016, we retrospectively reviewed patients who underwent intravitreal ranibizumab or aflibercept injections for AMD. IOP was measured before injection and 1 week, 1 month, 2 months, 3 months, 4 months, 5 months, 6 months, 9 months, and 1 year after injection. Sustained IOP elevation was defined when the final IOP increased by 6 mmHg more than the pre-injection IOP, and when there were two consecutively measured values > 21 mmHg. The risk factors were then analyzed.

Results: Using Kaplan-Meier survival analysis, sustained IOP elevation occurred in 9 of 80 eyes (11.3%) in 1 year, and the mean survival time was 11.50 months after injection. Five eyes (12.8%) of the ranibizumab group and four eyes (9.8%) of the aflibercept group had mean survival times of 11.39 and 11.61 months, respectively. The log-rank test showed no significant difference between the two groups ($p = 0.659$). A significant risk factor for sustained IOP elevation was a history of primary open-angle glaucoma ($p = 0.035$).

Conclusions: The incidence of sustained IOP elevation was not significantly different between the two groups. Clinicians should therefore carefully monitor the IOP before and after intravitreal ranibizumab or aflibercept injections, especially in AMD patients with primary open-angle glaucoma.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(4):362-368

Keywords: Aflibercept, Intraocular pressure, Intravitreal injection, Ranibizumab

라니비주맙(Ranibizumab, Lucentis[®], Novartis AG, Basel,

Switzerland), 베바시주맙(Bevacizumab, Avastin[®], Genentech, South San Francisco, CA, USA) 그리고 애플리버셉트(Aflibercept, Eylea[®], Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, USA)를 포함한 항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF)의 유리체강 내 주입술은 최근 맥락막신생혈관 및 망막혈관질환의 치료에 널리 사용되고 있다.¹ 그중에서도 습성황반변성의 치료로 광역학 치료를 제치고 가장 많이 사용되고 있다. 이에 항혈관내피성장인자의 반복적인 유리체강 내 주입술로 인

■ Received: 2018. 7. 26. ■ Revised: 2018. 11. 8.

■ Accepted: 2019. 3. 18.

■ Address reprint requests to Sang Woo Park, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Chonnam National University
Medical School, #42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469,
Korea
Tel: 82-62-220-6753, Fax: 82-62-227-1642
E-mail: exo70@naver.com

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

© 2019 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.

해 발생할 수 있는 안구 합병증에 대하여 많은 연구가 진행되고 있다. 빈도는 낮지만 보고된 합병증으로는 망막열공, 안내염, 비감염성 안내염, 백내장의 진행, 유리체출혈, 황반원공 및 안압상승이 있다.^{2,3} 그중 안압상승은 지속성에 따라 일시적 안압상승과 지속적 안압상승으로 구분할 수 있다. 일시적 안압상승은 유리체강내 주입술 후 안구 내용물의 부피 증가로 발생한다고 여겨지며, 지속적 안압상승은 정확한 기전이 알려져 있지 않지만 여러 가지 가설이 있다. 첫 번째로 약제의 미세입자가 섬유주를 막아 점진적으로 주변홍채앞유착을 형성한다는 설, 두 번째로 무증상의 반복되는 염증 반응이 섬유주에 섬유모세포의 증식을 일으켜 흉터를 형성하고 방수의 유출을 만성적으로 막게 된다는 설이 있다. 세 번째는 주입술 시에 발생하는 반복적인 일시적 안압상승이 만성화되어 지속적인 안압상승이 발생한다는 것이다.^{3,4} 지속적 안압상승의 발생 시에 대부분은 안압하강제를 사용하지 않고도 안압이 조절이 되었으나,⁵ 조절되지 않는 경우에는 점안 안압하강제 사용으로 호전이 되었고, 드물게 레이저섬유주성형술이 필요했다는 보고가 있다.^{6,7}

비교적 이전에 주로 사용되던 베바시주맵, 라니비주맵의 유리체강내 주입술 시 안압상승 및 그 위험인자에 대하여 많은 연구가 시행되었다. 위험인자로써 주사제 종류, 주입술의 총 횟수, 주입술 사이의 간격, 인공수정체의 유무, 주입술 전 녹내장 진단 유무 등에 대하여 평가가 이루어졌다. 하지만 최근 사용이 증가한 애플리버셉트에 대한 연구는 드물며, 더욱이 국내에서 그와 관련된 연구는 없었다.³ 이에 저자들은 황반변성환자들에게 라니비주맵 또는 애플리버셉트, 두 약제에 대하여 각각 유리체강내 주입술을 시행 후 발생한 지속적 안압상승을 평가하고, 그 위험인자를 분석하고자 하였다.

대상과 방법

2013년 1월부터 2016년 12월까지 전남대학교병원 안과에 방문하여 나이관련황반변성의 치료를 위해 유리체강 내 라니비주맵 또는 애플리버셉트주입술을 시행받고 1년 이상 경과 관찰이 가능하였던 80명 80안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 비교 분석하였다. 관찰 기간 동안 라니비주맵 혹은 애플리버셉트 약제 중 한 가지 종류로, 최소 3회 이상 유리체강내 주입술을 시행받은 환자를 대상으로 하였고, 유리체강 내 베바시주맵주입술 또는 광역학 치료를 병행한 환자는 대상에서 제외하였다. 또한 안압에 영향을 줄 수 있는 점안 혹은 안구 내 스테로이드 치료를 시행한 자이거나, 안구 내 염증질환이 있거나, 안구수술을 시행받은 자는 대

상에서 제외하였다. 녹내장을 이미 진단받고 치료 중인 환자는 범위를 일차 개방각녹내장으로 제한하여, 이차 녹내장 및 폐쇄각녹내장환자는 대상에서 제외하였다.

피험자들은 모두 내원 시 자세한 문진과 함께 종합적인 안과검사를 실시하였다. 녹내장 치료 여부를 포함한 안과적 과거력에 대하여 조사하였고, 안과검사로는 logMAR 단위를 사용한 최대교정시력, 세극등현미경을 이용한 전안부 및 안저검사, 골드만압평안압계를 이용한 안압측정을 시행하였다. 또한 빛간섭단층촬영기(Cirrus HD-OCT®, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA)를 통해 황반변성의 호전 정도를 파악하였다.

안압은 시술 전, 시술 후 1주일, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 9개월 및 12개월에 안압측정에 능숙한 한 명의 안과 전공의(T.K.M) 및 한 명의 녹내장 전문의(S.W.P)가 골드만압평안압계를 이용하여 2회 측정하였다. 지속적 안압상승의 정의는 2번 연속의 방문에서 안압이 21 mmHg 보다 높으면서, 주입술 전 안압보다 각각 6 mmHg 이상 클 때로 정의하였다.³ 유리체강내 주입술은 라니비주맵, 애플리버셉트 두 약제 모두 첫 3개월 동안에는 한 달 간격으로 시행하였고, 이후에는 망막 전문의가 병변의 호전 정도에 따라 시술 사이 간격을 늘려가며 시행하였으며, 시술 사이 간격은 최소 한 달 이상으로 하였다.

시술 방법은 점안마취 후 눈 주위와 결막낭을 소독하고 개검기로 안검을 벌린 후, 30게이지 바늘을 사용하여 수정체안에서는 각막윤부로부터 3.5 mm, 인공수정체안에서는 3.0 mm 떨어진 하이측 부위의 섬모체 평면부를 통해 유리체강 내로 0.05 mL의 약제를 주입하였다. 삽입 후 약물의 역류를 막기 위해 멸균 면봉을 사용하여 1분간 주사 부위를 압박한 후, 역류가 없는 것을 수술 현미경으로 확인한 뒤 0.5% moxifloxacin hydrochloride (Vigamox®, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA)를 점안하고 시술을 종료하였다. 지속적 안압상승의 위험인자로 성별, 일차 개방각녹내장의 유무, 첫 주입술 전의 안압, 관찰 기간 동안 유리체강내 주입술의 총 횟수 및 인공수정체의 유무에 대하여 분석하였다.

통계학적인 분석은 IBM SPSS ver. 19.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 라니비주맵군과 애플리버셉트군의 비교를 위해 나이, 주입술 횟수 및 주입술 전 안압에 대해서는 independent *t*-test를 사용하였고, 성별은 chi-square test, 주입술 전 일차 개방각녹내장 유무와 지속적 안압상승의 발생률은 Fisher's exact test를 사용하였다. 유리체강 내 항혈관내피성장인자주입술 후 지속적 안압상승 발생률은 Kaplan-Meier 생존 분석을 이용하여 생존 곡선으로 나타냈으며 Log-rank test를 이용하여 두

군의 생존율 차이를 비교하였다. 지속적 안압상승의 위험인자 및 위험률을 구하기 위해 time-dependent cox proportional hazard model을 이용하여 분석하였다. p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

총 80명 80안 중 라니비주맙군이 39안, 애플리버셉트군이 41안이었으며, 두 군의 총 주입술 횟수, 연령, 성비, 백내장수술 여부, 일차 개방각녹내장 유무는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1). 경과 관찰 기간 동안 망막열공, 안내염, 비감염성 안내염, 백내장의 진행, 유리체출혈 및 황반원공 등의 합병증이 발생한 환자는 없었다.

Kaplan-Meier 생존분석을 시행하였고 주입술을 시행받은 총 80안에서 12개월째 지속적 안압상승의 발생률은 9안(11.3%)이었고 평균 발생 시간은 주입술 후 11.50개월이었다(Fig. 1). 두 군의 발생률은 라니비주맙군은 5안(12.8%), 애플리버셉트군은 4안(9.8%)이었으며, 평균 발생 기간은

각각 11.39개월과 11.61개월이었다. Log-rank test 결과 두 군간에 발생률은 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.659$) (Fig. 2)

Cox proportional hazards model을 활용하여 위험인자를 분석하였고, 주입술 전 일차 개방각녹내장의 병력이 지속적 안압상승의 발생에 통계적으로 유의함을 나타냈다. 일차 개방각녹내장을 가진 환자의 위험률은 가지지 않은 환자에 비해 7.65배(HR 7.65, 95% confidence interval 1.15-50.60; $p=0.035$)였다. 나머지 주사제의 종류, 성별, 주입술 전 안압 및 주입술 횟수의 위험인자 분석은 통계적으로 유의하지 않았다(Table 2).

고 찰

나이관련황반변성은 실명을 유발하는 중요한 원인이 되는 질환이다. 나이관련황반변성의 치료 방법으로는 트리암시놀론주입술, 광역학치료 및 항혈관내피세포성장인자의 유리체강내 주입술이 알려져 있다. 그중 현재 가장 널리 사용되는 치료는 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자주입술

Table 1. Baseline characteristics of ranibizumab group and aflibercept group

Variable	Ranibizumab (n = 39)	Aflibercept (n = 41)	p-value
Age (years)	69.46 ± 9.21	71.59 ± 8.92	0.300*
Sex (male/female)	26/13	32/9	0.254†
Number of injection	5.23 ± 2.17	5.02 ± 1.65	0.632*
Lens (Phakia/Pseudophakia)	29/10	29/12	0.716†
Pre-existing POAG	3 (7.69)	4 (9.76)	0.744†
Pre-injection IOP (mmHg)	16.31 ± 3.77	15.34 ± 3.16	0.496*

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%) unless otherwise indicated.

POAG = primary open angle glaucoma; IOP = intraocular pressure.

*Student t -test; †chi-square test or a Fisher's exact test.

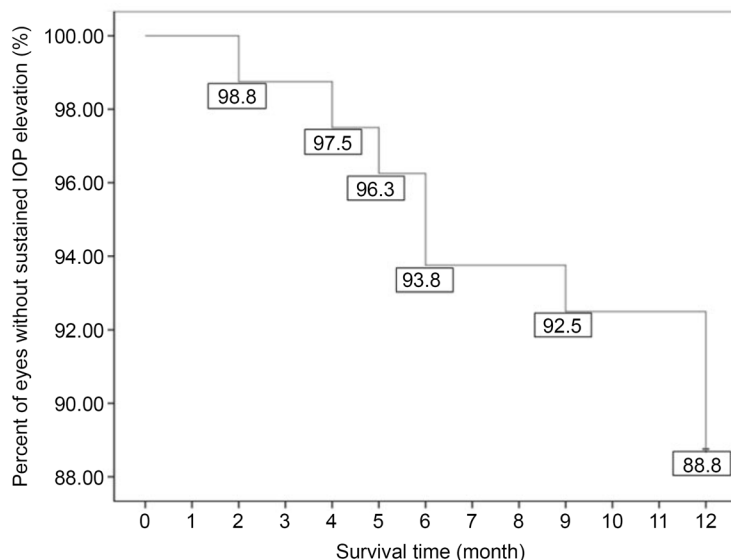


Figure 1. Cumulative probability of the sustained IOP elevation of total 80 eyes by Kaplan-Meier survival analysis. Events occurs in 9 eyes of 80 eyes, and survival rate of sustained IOP elevation was 88.8% at 12 months. Mean survival time was 11.50 months. IOP = intraocular pressure.

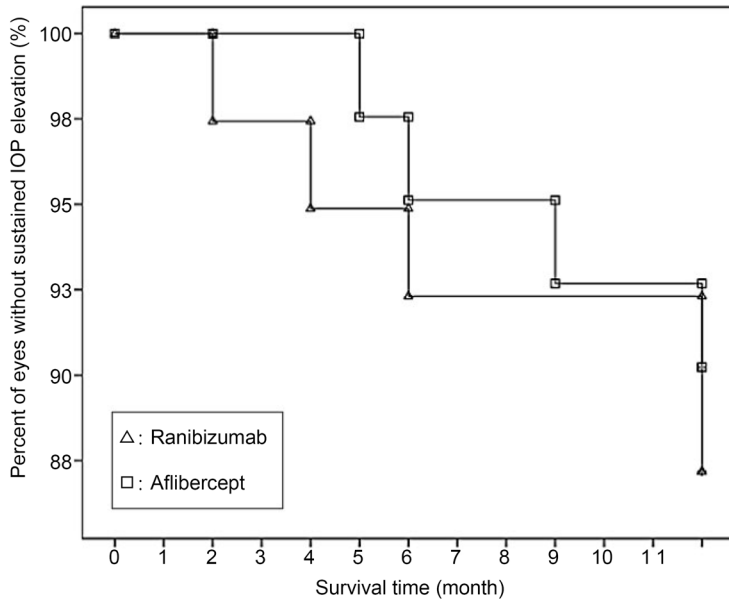


Figure 2. Cumulative probability of the sustained IOP elevation in ranibizumab group and aflibercept group by Kaplan-Meier survival analysis. Events occurs in 5 eyes in ranibizumab group and 4 eyes in aflibercept group. Survival rate of sustained IOP elevation was 87.2% in ranibizumab group and 90.2% in aflibercept group at 12 months. Mean survival time was 11.39 month in ranibizumab group and 11.61 month in aflibercept group. IOP = intraocular pressure.

Table 2. Risk factors for sustained IOP elevation after intra-vitreous ranibizumab or aflibercept injection

Variable	Hazard ratio (95% confidence interval)	p-value*
Type of anti-VEGF		
Aflibercept	1	
Ranibizumab	0.779 (0.179-3.412)	0.740
Sex		
Female	1	
Male	1.489 (0.249-8.668)	0.671
Lens		
Pseudophakia	1	
Phakia	0.276 (0.026-2.893)	0.276
Pre-existing POAG	7.652 (1.157-50.608)	0.035
Pre-injection IOP	1.172 (0.865-1.589)	0.305
Number of injection	1.260 (0.940-1.689)	0.122

IOP = intraocular pressure; anti-VEGF = anti-vascular endothelial growth factor; POAG = primary open angle glaucoma.

*Cox proportional hazards analysis.

이다. 항혈관내피세포성장인자로 베바시주맵, 라니비주맵이 먼저 사용되기 시작하였고, 2011년 FDA의 승인을 받은 후 애플리버셉트가 사용되기 시작하였고,⁵ 국내에서도 2014년부터 보험 기준이 고시되며, 급여 투여가 가능해져 사용이 증가하고 있는 추세이다.

세 가지 약제는 구조의 차이를 가지고 있다. 베바시주맵은 재조합 인체화 단일클론 immunoglobulin 항체이며, 라니비주맵은 인체화 단일클론 항체의 Fab 분절이다. 이후 개발된 애플리버셉트는 혈관내피성장인자 수용체로 immunoglobulin G-1의 불변 부위에 VEGF 수용체-1, VEGF

수용체-2의 도메인이 포함되도록 제조되었다. 애플리버셉트는 VEGF-A뿐만 아니라 VEGF-B, placental growth factor 에도 결합하므로, 혈관 내피 성장인자에 보다 강한 친화력을 가지고 있으며, 그 효과가 더 오래 지속된다고 보고되었다.⁸

항혈관내피세포성장인자의 유리체강 내 주입술 후 안압상승에 대해서는 많은 연구가 이루어져 왔다. 그중 일시적 안압상승은 평균 4.5-5.0 mL의 부피의 유리체강에 0.05 mL의 약제가 주입되면서 발생하는 것으로 여겨진다. 대개 주입술 후 1시간 이내에 안압이 주입술 전 수준으로 정상화되며, 섬유주의 기능에 유의한 이상을 야기하지 않는 것으로 밝혀졌다. 주입술 전에 예방적으로 시행할 수 있는 전방천자 및 안압약 사용에 대한 연구가 이루어져 왔고, 그 효과는 명확하지 않다.⁹ 본 연구에서는 주입술 전이나 직후에 안압상승 방지를 위한 별 다른 처치를 시행하지 않았다.

지속적 안압상승은 여러 연구에서 다양하게 정의되었다. 그중 대부분은 두 번 이상의 내원에서 얻어진 결과를 요구하였고, 안압의 정상 변동 수치라고 알려진 6 mmHg를 기준으로 주입술 전 측정된 안압과 비교하여 상승 정도를 평가하였다.¹⁰

라니비주맵에 대해서는 2년 동안의 장기간의 대규모 연구에서 유의한 안압상승을 보이지 않았다는 보고가 있다.^{11,12} 지속적 안압상승에 대해서 많은 연구가 진행되어 왔고, 사후 비교 분석에서 그 발생률이 3.5%에서 11.6%까지 보고되고 있다.¹³ 본 연구에서의 라니비주맵군의 지속적 안압상승의 발생률은 12.8%로 기존 연구에 비해 비교적 높은 비율을 보였다. 본 연구의 적은 대상자 수가 하나의 원인이

되었을 것으로 사료된다.

애플리버셉트는 라니비주맵과 베바시주맵에 비해 안압 상승 안정성에 대하여 우위를 가진다는 보고가 있다. 제시된 가설은 애플리버셉트의 당화 과정이 유리체내에서의 다른 제제에 비하여 용해도를 높여 단백질이 축적되는 정도가 낮다는 것이다.¹ 이에 지속적 안압상승 및 녹내장의 위험성이 있는 환자에서 라니비주맵 대신 애플리버셉트를 사용해 볼 수 있다고 제안하였다.^{3,13} 본 연구에서 Kaplan-meier 생존 분석을 통해 지속적 안압상승 발생률을 비교하였고, 두 군의 차이가 유의하지 않았다는 점에서 기존 연구 결과와 차이가 있다.

지속적 안압상승은 라니비주맵군에서 2개월째에 한 명의 환자가 발생한 것을 제외하면 라니비주맵군은 4개월 이후, 애플리버셉트군은 5개월 이후에 발생하였음을 확인할 수 있다. 또한 마지막 관찰 기간인 12개월째까지 발생하였다는 점은 두 약제 모두 사용하는 도중 지속적으로 주의 깊은 안압관찰이 필요함을 의미한다.

본 연구에서 지속적 안압상승이 발생한 환자는 녹내장 전문의에게 의뢰되어 모두 점안 안압약으로 치료를 받았으며, 이미 약을 사용하고 있었던 환자는 안압조절을 위해 안약을 교체하거나 추가하여 치료받았다. 안압을 조절하기 위해 레이저 또는 수술적 치료가 필요한 경우는 없었다.

라니비주맵에 대해서 Good et al¹⁴은 녹내장 과거력이 지속적 안압상승 발생률에 영향을 준다고 하였으나, Hoang et al¹⁵은 관련이 없다고 하였다. 본 연구에서는 일차 개방각녹내장을 진단받은 환자군으로 녹내장의 범위를 좁혀 위험인자에 대한 분석을 시행하였고 유의한 결과를 보였다($p=0.035$). 증례 분석을 시행하였을 때, 일차 개방각녹내장 환자들(7인)은 모두 안약 치료를 통해 정상 안압으로 조절되고 있던 환자들이었다. 주입술 시작 전 높은 안압은 유의한 위험인자가 되지 않았다($p=0.305$). 이에 일차 개방각녹내장 환자들 이 가진 방수유출체계의 문제가 지속적 안압상승 발생에 영향을 줄 수 있을 것으로 추측해볼 수 있다. Bakri et al¹⁶은 유리체강내 주입술을 받은 환자 눈에서 발생한 주변홍채앞유착을 보고한 바가 있다. 주입술을 시행받는 환자들을 대상으로 정기적으로 전방각경검사를 시행하는 연구가 시행된다면 보다 정확한 안압상승 기전을 유추할 수 있을 것으로 보인다.

주입술 횟수와 지속적 안압상승의 관계에 대해서 이론적으로 주입술의 횟수가 많을수록 방수 내의 anti-VEGF protein이 높은 농도로 오랫동안 유지되어 안압을 상승시킬 수 있다는 가설이 있었다.¹⁴ 라니비주맵을 대상으로 여러 연구가 진행되었고 대부분은 유의한 연관성을 찾지 못했다.³ Freund et al¹은 두 약제 모두 두 달 간격으로 맞은 군보다

한 달 간격으로 맞은 군에서 지속적 안압상승의 빈도가 유의하게 높았다는 점에서 주입술 사이의 간격과는 연관성이 있음을 보였다. 본 연구에서 항혈관내피세포성장인자주입술 시 주입술 횟수는 지속적 안압상승과 유의한 관계를 보이지 않았다. 첫 주입술 후 3개월 이후에는 환자의 상태에 따라서 주입술 간격을 늘려 치료하였으며, 한 달 이상의 주입술 사이 간격 기준 이외에는 횟수와 간격을 환자 간 통제하여 비교할 수 없었다는 점에서 어려움이 있었고, 이에 대한 추가적인 기준 설정이 필요해 보인다.

백내장의 적출이 장기적으로 안압을 낮추주는 효과가 있다는 보고가 있다.³ 이에 백내장수술 유무 역시 지속적 안압상승의 위험인자로 분석되어왔다. 하지만 이전에 이루어진 베바시주맵과 라니비주맵에 관한 대부분의 연구에서는 백내장수술을 한 눈과 그렇지 않은 눈에서 지속적 안압상승의 유의한 차이를 발견하지 못했다.¹ 본 연구에서 역시 수정체 상태와 지속적 안압상승의 유의한 관계를 발견할 수 없었다.

본 연구의 한계점으로는 대상 환자 수가 적고 지속적 안압상승의 발생률이 낮아, 지속적 안압상승의 증례가 군별로 4예, 5예에 불과했다는 점이 있다. 이에 두 군의 위험인자를 각각 분석하는 데에 한계가 있었다. 또한 의무기록에 근거한 후향적 연구였다는 점, 경과 관찰 기간을 12개월로 설정하여 장기간 결과를 반영하지 못하였다는 점 또한 본 연구의 한계점으로 사료된다. 치료 시작 시 첫 3개월 동안 매달 주입술을 시행한 이후 환자 상태에 따라 주입술 간격을 늘려 치료하였기 때문에 간격이 일정하지 않아, 이를 정형화하지 못했다는 점도 한계로 들 수 있다. 향후 이러한 문제점을 보완하여 추가적인 다기관, 대규모의 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다.

본 연구는 관찰 기간 전에 다른 항혈관내피성장인자 제제를 사용하지 않고, 관찰 기간 동안 한 가지의 약제만 사용한 환자를 대상으로 하였고, 골드만안압계로만 안압을 측정한 강점이 있으며, 최근 들어 사용량이 증가하여 연구가 비교적 진행되지 않은 애플리버셉트를 기존 약제인 라니비주맵과 비교했다는 점, 국내에서 처음으로 애플리버셉트와 안압상승 사이의 관계를 연구했다는 점에 의의가 있다.

결론적으로 유리체강 내 주입술 시, 라니비주맵군과 애플리버셉트군의 지속적 안압상승의 발생률은 각각 12.8%와 9.7%이며, 두 군 사이의 유의한 차이를 보이지 않았다. 생존 분석에서 지속적 안압상승에 대하여 생존율 역시 유의한 차이를 보이지 않았다. 위험인자 분석에서 일차 개방각녹내장의 병력이 지속적 안압상승 발생의 유의한 위험인자로 나타났으며, 해당 환자들에게서 황반변성이 발생하여

유리체강내 항혈관내피성장인자주입술을 시행해야 할 경우에는 더욱 주의 깊은 안압 관찰이 필요할 것이다. 또한 주입술 시작 전 모든 환자들에게서 정밀한 안압검사 및 시신경검사를 통한 녹내장 평가가 필요할 것이다. 지속적 안압상승의 발생 기전을 밝히기 위해 섬유주의 변화 관찰이 도움될 것으로 보이며, 다기관에서 대규모의 전향적 연구가 추후 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Freund KB, Hoang QV, Saroj N, Thompson D. Intraocular pressure in patients with neovascular age-related macular degeneration receiving intravitreal aflibercept or ranibizumab. *Ophthalmology* 2015;22:1802-10.
- 2) Lee G, Lee S. Full-thickness macular hole after intravitreal aflibercept injection in a patient with wet age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2017;58:875-8.
- 3) Dedania VS, Bakri SJ. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal anti-VEGF agents: what is the evidence? *Retina* 2015;35:841-58.
- 4) Hoang QV, Mendonca LS, Della Torre KE, et al. Effect on intraocular pressure in patients receiving unilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmology* 2012; 119:321-6.
- 5) Menke MN, Salam A, Framme C, Wolf S. Long-term intraocular pressure changes in patient with neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab. *Ophthalmologica* 2013;229:168-72.
- 6) Tseng JJ, Vance SK, Della Torre KE, et al. Sustained increased intraocular pressure related to intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *J Glaucoma* 2012;21:241-7.
- 7) Pershing S, Bakri SJ, Moshfeghi DM. Ocular hypertension and intraocular pressure asymmetry after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013;44:460-4.
- 8) Min JS, Jung HC, Suh JY, Kwon YH. Comparison between aflibercept, ranibizumab intravitreal injection on neovascular age-related macular degeneration patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:1738-44.
- 9) Bracha P, Moore NA, Ciulla TA, et al. The acute and chronic effects of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure: a review. *Surv Ophthalmol* 2018;63:281-95.
- 10) Drance SM. The significance of the diurnal tension variations in normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 1960;64:494-501.
- 11) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419-31.
- 12) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
- 13) Rusu IM, Deobhakta A, Yoon D, et al. Intraocular pressure in patients with neovascular age-related macular degeneration switched to aflibercept injection after injection after previous anti-VEGF treatments. *Retina* 2014;34:2161-6.
- 14) Good TJ, Kimura AE, Mandava N, Kahook MY. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1111-4.
- 15) Hoang QV, Tsuang AJ, Gelman R, et al. Clinical predictors of sustained intraocular pressure elevation due to intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2013;33:179-87.
- 16) Bakri SJ, McCannel CA, Edwards AO, Moshfeghi DM. Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:955-8.

= 국문초록 =

유리체강 내 라니비주맙, 애플리버셉트주입술 후 안압상승에 대한 분석

목적: 나이관련황반변성으로 진단받고 유리체강 내 라니비주맙, 애플리버셉트주입술을 시행받은 환자에서 장기적 안압 변화 및 안압 상승의 위험인자를 분석하고자 하였다.

대상과 방법: 2013년 1월부터 2016년 12월까지 나이관련황반변성 치료를 위해 유리체강 내 라니비주맙 또는 애플리버셉트주입술을 시행받은 환자들을 후향적으로 조사하였다. 안압은 주입술 전, 주입술 후 1주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 9개월 및 1년 뒤에 측정하였다. 지속적 안압상승은 상승 시 안압이 주입술 전 안압보다 6 mmHg 이상 상승하고, 21 mmHg 초과 안압이 두 번 연속 측정되었을 때로 정의하였고, 그 위험인자를 분석하였다.

결과: Kaplan-Meier 생존분석에서 전체 80안 중 1년 경과 관찰에서 지속적 안압상승은 9안(11.3%)에서 발생하였으며 평균 발생 시간은 주입술 후 11.50개월이었다. 라니비주맙군은 5안(12.8%), 애플리버셉트군은 4안(9.8%)에서 발생하였으며, 평균 발생 시간은 각각 11.39개월과 11.61개월이었다. Log-rank test 결과 두 군 간의 발생률은 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.659$). 지속적 안압상승의 발생 위험인자는 주입술 전 일차 개방각녹내장의 병력이었다($p=0.035$).

결론: 유리체강 내 라니비주맙, 애플리버셉트주입술 시행 후 1년 경과 관찰 동안 지속적 안압상승의 발생률은 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 나이관련황반변성환자에서 유리체강내 라니비주맙 혹은 애플리버셉트주입술 전 일차 개방각녹내장 병력을 가진 환자들에게는 주입술 전 후 주의 깊은 안압 관찰이 필요할 것이다.

〈대한안과학회지 2019;60(4):362-368〉

문태규 / Tae Kyu Moon

전남대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology, Chonnam
National University Medical School

