

증식당뇨망막병증에서 유리체절제술 전 베바시주입 유리체주입술의 유용성

전강석 · 한재룡 · 남우호 · 김하경

한림대학교 의과대학 강남성심병원 안과학교실

목적: 증식당뇨망막병증의 유리체절제술 전 베바시주입(Avastin®; Genetech, San Francisco, CA, USA) 유리체주입술의 유용성에 대하여 알아보려고 하였다.

대상과 방법: 증식당뇨망막병증으로 동일한 수술자에 의해서 유리체절제술을 시행 받은 환자를 대상으로 후향적으로 조사하였다. 수술 2일 전 유리체강내 베바시주입을 주입한 30명 30안을 1군, 주입하지 않은 29명 30안을 2군으로 수술 전후 시력, 수술 중 유리체출혈, 수술 후 유리체출혈 및 합병증 발생 여부를 비교하였다.

결과: 수술 후 두 군 모두 시력은 호전되었으나 두 군 간의 호전 정도의 차이는 없었다($p=0.913$). 수술 중 발생한 유리체출혈은 두 군에서 비슷하였다($p=0.3$). 수술 후 유리체출혈이 생긴 경우는 1군에서 4안으로, 2군에서 14안으로 1군에서 유의하게 작았다($p=0.005$).

결론: 증식당뇨망막병증에서 유리체절제술 전 유리체강내 베바시주입 주입술은 수술 후 유리체 재출혈을 감소시키는 효과가 있었다. 이는 신생혈관 복합체의 활동력 감소와 섬유화로 섬유혈관조직, 견인막 등의 제거에 기술적으로 수술을 더욱 용이하게 하였다. (대한안과학회지 2009;50(8):1221-1225)

베바시주입(Avastin®, Genetech, San Francisco, CA, USA)은 항 혈관내피세포성장인자로 전이성 대장직장암의 1세대 치료법으로 화학요법과 함께 치료제로 미국 식품의약품안전청에 승인된 약제이다.¹ 최근 안과 영역에서 유리체강내 주입이 연령관련 황반변성과 증식당뇨망막병증에서 안구내 신생혈관의 억제 효과에 관한 많은 연구들이 보고되고 있다.²⁻⁵

증식당뇨망막병증은 신생혈관과 증식성 섬유혈관막의 발생으로 유리체출혈이나 견인성 망막박리 또는 신생혈관 녹내장 등의 합병증으로 실명까지 이를 수 있는 만성 질환이다.⁶ 증식당뇨망막병증에서 유리체절제술의 주요 목표는 유리체와 혈관이 발달한 섬유혈관막을 망막으로부터 제거하는 것이다. 증식당뇨망막병증의 합병증이 발생하였을 때 시행하는 유리체절제술은 유리체출혈과 증식망막전막을 제거하고 황반을 재 유착시키며 동시에 유리체피질을 제거하고, 허혈성 변화가 있으면 안내 광응고술을 시행하여 망막 신생혈관을 퇴행시켜 안구내 해부학적 구조를 안정적으로 유지해

장기적으로 시력 회복 상태를 지속시키는 것이 주 목적이다. 일반적으로 수술 후 6개월 동안 이런 상태를 유지하면 수년 동안 안정적인 상태가 지속되는 것으로 알려져 있다.⁷ 하지만 증식당뇨망막병증의 경우 유리체절제술 후 유리체출혈, 홍채 신생혈관, 안압상승, 각막이상, 망막박리, 백내장 등의 합병증이 발생할 수 있다.

이에 저자들은 증식당뇨망막병증의 유리체절제술 전 유리체강내 베바시주입 주입술이 유리체출혈의 흡수를 돕고 섬유혈관막의 활동성을 감소시켜 유리체절제술을 기술적으로 더욱 쉽게 할 수 있을 것으로 예상하였고, 수술 후 발생할 수 있는 합병증에 미치는 효과를 알아보려고 하였다.

대상과 방법

유리체출혈 또는 견인성 망막박리가 합병된 증식당뇨망막병증으로 동일한 수술자에 의해 2006년 3월부터 2007년 7월까지 유리체절제술을 시행 받은 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 수술 2일 전 유리체강내로 베바시주입을 주입한 30명 30안을 1군, 주입하지 않은 29명 30안을 2군으로 수술 전후 병력 취취, 시력, 안압, 안저검사를 시행하였고, 경우에 따라 형광안저촬영 및 초음파검사를 시행하였다. 수술 전 신생혈관 녹내장이 있거나, 수술 중 실리곤기름 주입, 공막돌출술을 시행한 환자는 대상에서 제외하였다. 또한 두 군의 환자군에 대하여 나이, 성별, 당뇨의

■ 접 수 일: 2009년 2월 19일 ■ 심사통과일: 2009년 4월 23일

■ 책임저자: 김 하 경

서울시 영등포구 대림동 948-1
한림의대 강남성심병원 안과
Tel: 02-829-5193, Fax: 02-848-4638
E-mail: ophkim@hallym.or.kr

* 본 논문의 요지는 2007년 대한안과학회 제98회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

유병기간, 수술 전 범망막광응고술의 정도, 유리체절제술의 적응증, 최대교정시력, 안압, 홍채 신생혈관, 고혈압, 만성 신부전 등의 유무를 비교하였고, 항혈소판제의 복용 시에는 1주일 전에 복용을 중단한 환자를 대상으로 시행하였다. 수술 전 범망막광응고술을 받은 경우 그 정도를 3가지로 분류하였는데 이전에 광응고술을 받은 적이 없으면 0등급, 안저 소견상 1/2 미만 망막에서 광응고술을 받은 경우 1등급, 안저 소견상 1/2 이상을 받은 경우를 2등급으로 분류하였다. 수술 중 유리체출혈, 수술 후 유리체출혈, 재수술 및 합병증 발생 여부를 비교하였다. 1군에서 베바시주맙 유리체강내 주입은 유리체절제술을 받을 환자를 대상으로 수술 2일 전에 시행하였다. 수술실에서 점안 마취제, 항생제를 점안하였고 개검기로 벌린 후 5% 포비돈 아이오딘 용액으로 전치치를 하였다. 수정체안에서는 각막 가장자리로부터 3.5 mm, 위 수정체안에서는 3.0 mm 위치에서 30게이지 바늘을 통하여 유리체강 내로 베바시주맙(Avastin®, 1.25 mg/0.05 ml)을 주입하였다.

유리체절제술 중 필요한 경우 안내 광응고술, 공기액체 교환술 및 안내 가스주입술을 적절하게 선택하여 시행하였고, 안구내 실리콘기름을 주입한 경우는 대상에서 제외하



Figure 1. Preoperative color fundus photography of one patient in group 1. Initial presentation shows extensive fibrovascular tractional membrane overlying the optic disc.

였다. 그 중 최소 6개월 이상 추적 관찰이 가능했던 환자를 대상으로 하였다. 시력의 변화는 분석을 위하여 진용한 시력

Table 1. Preoperative characteristics of each group

	Group 1 bevacizumab (+)	Group 2 bevacizumab (-)	<i>p</i> value
No. of eyes	30	30	
No. of Patient (male)	30 (20)	29 (16)	
Mean age (year)	55.07±11.9	52.43±8.6	0.330*
Duration of diabetes (year)	14.33±6.6	11.90±8.0	0.207*
Duration of follow up (month)	13.43±2.27	14.10±8.48	0.854*
Type 1/Type 2 DM	1/29	1/28	0.954†
HbA1c (%)	7.82±1.60	8.12±2.21	0.576†
Chronic renal failure (%)			0.347†
Absent	22 (73.3%)	25 (83.3%)	
Present	8 (26.7%)	5 (16.7%)	
Hypertension (%)			0.602†
Absent	12 (40%)	14 (46.7%)	
Present	18 (60%)	16 (56.3%)	
Preoperative PRP (%)			0.638†
Grade 0	5 (16.7%)	7 (23.3%)	
Grade 1	8 (26.6%)	7 (23.3%)	
Grade 2	17 (56.7%)	16 (53.4%)	
Lens status			0.559†
Phakic	21 (70%)	23 (76.7%)	
Pseudophakic	9 (30%)	7 (23.3%)	
Surgical indication			
Progressive fibrovascular proliferation	1 (3.3%)	0 (0%)	
Tractional retinal detachment	6 (20.0%)	9 (30%)	
Vitreous hemorrhage	23 (76.7%)	21 (70%)	

Data are number or mean±SD.

*T-test; †Chi-square test.

Statistical significance was defined as at a *p*<0.05.

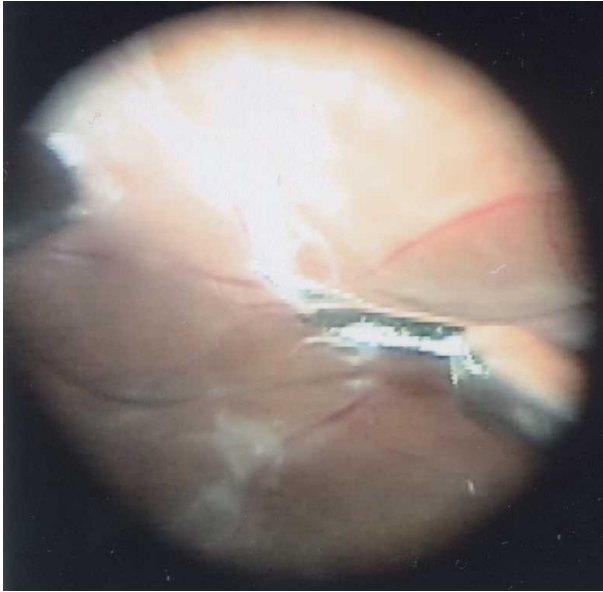


Figure 2. Intraoperative fundus photography of one patient in group 1. Delamination of fibrovascular membrane with vertical scissors from the retina was technically easier than by conventional vitrectomy without preoperative intravitreal bevacizumab injection.

표상의 시력을 Log 스케일(Log MAR)로 전환하였고 수술 전·후 최대교정시력을 측정하였다. 수술 중 유리체출혈은 조직의 박리 시에 신선한 혈액 침전이 발생하여 국소적인 안내 광응고술, 혹은 안내 투열법으로 지혈이 필요하였던 경우로 하였다. 각 군에 따른 비교, 분석과 통계 처리는 SPSS (Statistical Package for the Social Science) version 12.0 프로그램을 사용하여 T test, Chi-square test를 이용하였다. p 값이 0.05 이하를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

수술 2일 전 유리체강 내로 베바시주맙을 주입한 1군 30명 30안, 주입하지 않은 2군이 29명 30안이었으며, 남녀비는 1군에서 20안:10안, 2군에서 16안:14안이었고, 평균 연령은 각각 55.0 ± 11.9 세, 52.4 ± 8.6 세로 두 군 간에 차이는 없었다. 평균 추적기간은 1군에서 13.4 ± 2.2 개월, 2군에서는 14.1 ± 8.4 개월로 두 군간 차이가 없었다. 고혈압이 동반된 경우는 각각 18명(60%), 16명(56.3%), 만성신부전이 동반된 경우는 각각 8명(26.7%), 5명(16.7%)으로 두 군 간에 차이는 없었다. HbA1c는 1군에서 7.8 ± 1.6 , 2군에서 8.1 ± 2.2 로 차이는 없었다.

수술 전 범망막광응고술의 정도는 1군에서 0등급이 5안(16.7%), 1등급이 8안(26.6%), 2등급이 17안(56.7%)이었고, 2군에서 0등급이 7안(23.3%), 1등급이 7안(23.3%), 2등급이 16안(53.4%)이었다. 수술 전 홍채 신생혈관이 있는 경우는 1군에서 1안, 2군에서는 0안이었다. 인공수정체안은 1군에서 9안(30%), 2군에서 7안(23.3%)이었다. 유리체절제술의 주 적응증으로 3개월 이상 흡수되지 않는 유리체출혈은 1군에서 23안(76.7%) 2군에서는 21안(70%), 견인성 망막박리는 1군에서 6안(20.0%), 2군에서는 9안(30%)으로 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 1, Fig. 1).

수술 전 평균 교정시력은 1군에서 1.28 ± 0.75 (Log MAR), 2군에서 1.57 ± 0.95 (Log MAR)였고, 수술 전 평균 안압은 1군에서 14.6 mmHg, 2군에서 13.8 mmHg이었다(Table 2). 수술 후 시력은 1군에서 평균 1.28 ± 0.75 (Log MAR)에서 0.44 ± 0.46 (Log MAR)로 2군에서 평균 1.57 ± 0.95 (Log MAR)에서 0.53 ± 0.33 (Log MAR)로 호전되었으나 두 군간 시력호전의 정도는 차이가 없었다($p=0.913$, Table 2).

수술 중 유리체출혈이 발생한 경우는 1군에서 14안, 2군

Table 2. Comparison of the preoperative and postoperative BCVA*

	Group 1 bevacizumab (+)	Group 2 bevacizumab (-)	p value [†]
Preoperative BCVA (logMAR)	1.28 ± 0.75	1.57 ± 0.95	0.913
Postoperative BCVA (logMAR)	0.44 ± 0.46	0.53 ± 0.33	

* BCVA=Best corrected visual acuity; [†] T-test.
Statistical significance was defined as at a $p < 0.05$.

Table 3. Complications in each group, number of eyes (%)

	Group 1 bevacizumab (+)	Group 2 bevacizumab (-)	p value*
Intraoperative bleeding	14 (46.7%)	11 (36.7%)	0.3
Postoperative bleeding	4 (13.3%)	14 (46.7%)	0.005
Transient ocular hypertension	7 (23.3%)	9 (32.1%)	0.324

* Chi-square test.
Statistical significance was defined as at a $p < 0.05$.

에서는 11안으로 두 군에서 비슷하였고, 유의한 차이는 없었다($p=0.3$, Table 3, Fig. 2). 수술 후 유리체출혈이 발생한 경우는 1군에서 4안, 2군에서 14안으로 1군에서 유의하게 작았다($p=0.005$, Table 3). 그밖에 수술 후 안내염, 망막 박리, 새로운 홍채 신생혈관이 생긴 경우 및 약물로 조절되지 않는 고안압 등의 다른 합병증은 관찰되지 않았다.

고 찰

증식당뇨망막병증에서 망막 미세혈관 폐색은 국소적인 저관류를 만들며⁸ 이로 인해 발생한 허혈은 망막색소상피, 내피세포에서 혈관내피세포성장인자의 생성을 증가시킨다. 이러한 혈관내피세포성장인자는 망막의 모세혈관을 확장시키며, 미세혈관류를 만든다. 또한 혈관의 누출을 증가시키고 망막 부종, 망막 신생혈관의 생성을 증가시킨다.⁸ 베바시주맵은 재조합 인간단일클론성 항체로 모든 혈관내피세포성장인자의 아이소형에 결합함으로써 혈관내피세포성장인자를 억제한다.⁹ 본 연구에서 유리체강내로 주입된 베바시주맵이 수술 후 재출혈을 감소시키는 요인으로는, 섬유혈관증식 조직의 활동력을 감소시키고 수술 중 유리체내 혈액 침전물들을 주변부까지 충분히 제거하는데 긍정적 영향을 미친 것으로 생각된다. 이러한 유리체절제술 후 유리체출혈은 증식당뇨망막병증의 유리체절제술 후 가장 흔한 합병증 중의 하나로 발생률은 12~63%까지 다양하게 보고되고 있다.¹⁰⁻¹² 출혈은 보통 유리체절제술 후 첫 주, 혹은 몇 달 뒤에 많으며 이러한 합병증은 환자의 시력 회복을 심각하게 늦추며, 때로는 추가적인 처치나 수술을 필요로 하게 한다.¹³ 또한 출혈의 원인도 매우 다양하여 수술 중의 불완전한 섬유혈관증식조직의 제거, 유리체 기저에 남아 있던 잔존 혈액, 혹은 수술 중 술기 미숙으로 인한 출혈¹⁰⁻¹² 등이 원인이 될 수 있고, 장기적으로는 공막 절개부위와 유리체 기저에 섬유혈관증식을 생각할 수 있다.¹³⁻¹⁶

두 군 모두 수술 후 발생한 유리체출혈이 대부분 수술 후 첫 1주 이내에 발생한 점을 고려해 볼 때 베바시주맵의 수술 전 유리체강내 주입이 섬유혈관복합체, 유리체내 잔존 혈액 등의 제거에 도움을 준 것으로 생각된다. 즉 신생혈관의 일시적인 퇴행이 수술 중 섬유혈관증식막과 망막의 분리 과정에서 나타날 수 있는 출혈의 가능성을 줄이며 이는 보다 깨끗한 수술 시야 확보와 출혈 지점의 정확한 지혈 등으로 연결될 수 있다. 한 연구에서 유리체강내 베바시주맵 주입만으로 유리체출혈을 감소시키는 효과가 있음을 발표하기도 하였다.¹⁷

저자들은 수술 전 베바시주맵의 유리체강내 주입술이 유리체절제술 시 섬유혈관복합체가 쉽게 망막에서 분리될 수

있게 유도하여 수술 중의 섬유혈관증식막의 제거를 기술적으로 용이하게 하며¹⁸ 수술 중에 발생하는 출혈을 감소시킬 것으로 예상하였다(Fig. 2). 술자가 수술 중에 경험하는 출혈의 양상이 두 군간 차이가 있지만 수술 중 발생하는 출혈의 횟수는 두 군 간에 통계적인 차이는 없었다. 이는 본 연구가 후향적으로 의무기록의 분석을 중심으로 이루어져 수술 중 출혈의 정도와 양, 빈도에 대한 구체적인 기록이 부족하여 수술 중 출혈 양상에 대한 비교가 불가능했고 단순히 출혈 여부만을 비교했기 때문인 것으로 생각된다.

결론적으로 증식당뇨망막병증에서 수술 전 유리체강내 베바시주맵의 주입은 신생혈관의 퇴행을 유도하여 유리체절제술 시 증식성 섬유혈관막제거를 용이하게하며 특히 유리체출혈이나 백내장과 같은 매체 혼탁으로 수술 전 범망막 광응고술이 어려운 환자에서 유용한 보조적 치료 방법으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Chen E, Park CH. Use Of Intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2006;26:699-700.
- 2) 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.
- 3) Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-72.
- 4) Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006;26:352-4.
- 5) Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26:275-8.
- 6) Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998;105:998-1003.
- 7) Rice TA, Michels RG. Long-term anatomic and functional results of vitrectomy for diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1980;90:297-303.
- 8) Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26:275-8.
- 9) Hurlwitz 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.
- 10) Schachat AP, Oyakawa RT, Michels RG, et al. Complications of vitreous surgery for diabetic retinopathy. II. Postoperative complications. *Ophthalmology* 1983;90:522-30.
- 11) Novak MA, Rice TA, Michels RG, Auer C. Vitreous hemorrhage after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984;91:1485-9.
- 12) West JF, Gregor ZJ. Fibrovascular ingrowth and recurrent haemorrhage following diabetic vitrectomy. *Br J Ophthalmol*

- 2000;84:822-5.
- 13) Yang CM, Yeh PT, Yang CH. Intravitreal long-acting gas in the prevention of early postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy. *Ophthalmology* 2007;114:710-5.
 - 14) Bhende M, Agraharam SG, Gopal L, et al. Ultrasound biomicroscopy of sclerotomy sites after pars plana vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage. *Ophthalmology* 2000;107:1729-36.
 - 15) Hershberger VS, Augsburger JJ, Hutchins RK, et al. Fibrovascular ingrowth at sclerotomy sites in vitrectomized diabetic eyes with recurrent vitreous hemorrhage: Ultrasound biomicroscopy findings. *Ophthalmology* 2004;111:1215-21.
 - 16) Kreiger AE. Wound complications in pars plana vitrectomy. *Retina* 1993;13:335-44.
 - 17) Yeh PT, Yang CM, Yang CH, Huang JS. Cryotherapy of the anterior retina and sclerotomy sites in diabetic vitrectomy to prevent recurrent vitreous hemorrhage. An ultrasound biomicroscopy study. *Ophthalmology* 2005;112:2095-102.
 - 18) Yeoh J, Williams C, Allen P, et al. Avastin as an adjunct to vitrectomy in the management of severe proliferative diabetic retinopathy: a prospective case series. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36:449-54.

=ABSTRACT=

Effectiveness of Preoperative Intravitreal Bevacizumab Injections in Pars Plana Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy

Gang Seok Jeon, MD, Jae Ryong Han, MD, Woo Ho Nam, MD, Ha Kyoung Kim, MD

Department of Ophthalmology, Kangnam Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the efficacy of preoperative intravitreal bevacizumab (Avastin[®]; Genetech, San Francisco, CA, USA) injections of pars plana vitrectomy (PPV) for proliferative diabetic retinopathy (PDR).

Methods: Thirty patients (30 eyes) who underwent PPV for treatment of PDR and received a preoperative intravitreal bevacizumab injection of 1.25 mg were retrospectively analyzed. The study group (group 1, 30 patients, 30 eyes) was compared with a control group (group 2, 29 patients, 30 eyes and matched with the study group for preoperative parameters) who underwent PPV without preoperative intravitreal bevacizumab injection.

Results: In both groups, visual acuity improved but there was no statistical significance. Intraoperative vitreous hemorrhage occurred in 14 eyes (46.7%) from group 1 and 11 eyes (36.7%) from group 2. There was no statistical significance of intraoperative bleeding occurrence ($p=0.3$). Postoperative vitreous hemorrhage occurred in 4 eyes from group 1 and 14 eyes from group 2. The group 1 had a lower incidence of postoperative hemorrhage than group 2 ($p=0.005$).

Conclusions: Preoperative intravitreal bevacizumab injection appears effective in decreasing early postoperative vitreous hemorrhage and maybe technically helpful in PPV for PDR.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(8):1221-1225

Key Words: Bevacizumab (Avastin[®]), Pars Plana Vitrectomy, Proliferative diabetic retinopathy

Address reprint requests to Ha Kyoung Kim, MD

Department of Ophthalmology, Kangnam Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym University

#948-1 Daerim 1-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-071, Korea

Tel: 82-2-829-5193, Fax: 82-2-848-4638, E-mail: ophkim@hallym.or.kr