

## 망막정맥폐쇄와 당뇨망막병증에서 황반부종 치료를 위한 유리체내 베바시주맙 주입술의 효과

이승원 · 김무상 · 김응석 · 박형우 · 유승영

경희대학교 의과대학 안과학교실

**목적:** 황반부종에 대한 유리체내 베바시주맙 주입술의 치료 효과를 망막정맥폐쇄와 당뇨망막병증으로 나누어 알아보고자 하였다.  
**대상과 방법:** 연속적인 3회의 유리체내 베바시주맙(1.25 mg/0.05 ml) 주입술 후 12개월 이상 지속적인 관찰이 가능하였던 황반부종 34안(망막정맥폐쇄 16안, 당뇨망막병증 18안)을 대상으로 후향적 관찰을 시행하였다. 관찰기간 중 황반부종이 증가하여 시력이 감소한 경우 베바시주맙 주입술을 추가로 시행 받았다. 최대교정시력과 황반부 두께의 변화를 분석하였다.  
**결과:** 망막정맥폐쇄는 황반부 두께 감소와 더불어 유의한 시력 호전이 있었으나( $588.5 \pm 301.0 \mu\text{m} \rightarrow 191.8 \pm 112.0 \mu\text{m}$ ;  $P < 0.05$ ,  $0.75 \pm 0.32 \rightarrow 0.42 \pm 0.25$ ;  $P < 0.05$ ), 당뇨망막병증은 황반부 두께 감소에도 불구하고 유의한 시력 호전이 없었다( $462.0 \pm 195.0 \mu\text{m} \rightarrow 282.2 \pm 177.3 \mu\text{m}$ ;  $P < 0.05$ ,  $0.63 \pm 0.33 \rightarrow 0.61 \pm 0.37$ ;  $P > 0.05$ ).  
**결론:** 망막정맥폐쇄나 당뇨망막병증으로 인한 황반부종에서 유리체내 베바시주맙의 반복주입을 시행하고 12개월 간 관찰하였을 때, 황반부종 감소에 효과적이었으며, 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종에서는 유의한 시력 호전이 있었다.  
(대한안과학회지 2009;50(2):211-218)

황반부종은 정상적인 내측 혈관망막투과장벽이 파괴되어 생기는 병적인 반응으로 미세혈관류나 손상된 모세혈관 내 피세포층으로부터 체액이나 혈장 성분이 누출되어 망막의 외망상층이나 내과립층에 고여서 황반부의 두께를 증가시킨다.<sup>1</sup> 황반부종은 망막정맥폐쇄나 당뇨망막병증에서 흔히 발생하며 빛간섭단층촬영(OCT) 등을 통해 두꺼워진 망막을 관찰하거나 형광안저촬영상 후기 꽃잎모양의 형광 고임과 안저소견상 경성삼출물 등의 관찰로 진단할 수 있다. 현재까지 황반부종의 치료에 대하여 많은 연구들이 시행되었는데,<sup>2-6</sup> 망막정맥폐쇄의 경우 BVOS (Branch Vein Occlusion Study)에서 국소 누출에 의한 황반부종의 경우 격자레이저치료를 시행하여 65%에서 2줄 이상의 시력 상승을 보여주었으나, 황반부를 침범한 광범위한 황반부종의 경우에는 레이저치료가 큰 효과가 없다고 보고하였으며,<sup>7</sup> CVOS (Central Vein Occlusion Study)에서는 격자레이저 치료가 황반부종을 유의하게 감소시키지만 시력의 호전은 없었다고 하였다.<sup>8</sup> 당뇨망막병증에 의한 황반부종의 경우에서

도 ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 결과에 의하면, 황반광응고술에 의해 시력이 향상된 경우는 드물어 ETDRS 시력표상 3줄 이상 호전된 경우는 3%에 불과했다고 보고하였다.<sup>9-11</sup> 유리체내 트리암시놀론 주입은 Jonas et al이 황반부종 치료에 효과적이라고 보고한 이후<sup>12</sup> 많은 논문이 보고되었지만, 장기간 경과관찰시 안압상승, 백내장과 같은 합병증이 발생할 수 있어 치료의 적용에 제약이 있다.<sup>13-18</sup> 최근 혈관내피세포성장인자(VEGF)가 망막 정맥폐쇄와 당뇨망막병증에서 황반부종의 발생에 중요한 역할을 하며 특히 내측 혈관망막투과장벽의 이상에 관여하여 혈관의 투과성을 증대시킨다는 사실이 알려지면서 황반부종의 치료로써 항혈관내피세포성장인자(anti-VEGF)의 사용에 대한 가능성이 제시되었다.<sup>19-23</sup> 베바시주맙(Bevacizumab, Avastin®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA)은 VEGF에 대한 단클론항체(monoclonal antibody)로 암조직에서 신생혈관을 억제하는 치료제로 개발되었으며, 현재 전이성 대장암의 치료제로 사용되고 있다. 2005년 Rosenfeld et al<sup>24</sup>이 나이관련황반변성에 대해 처음으로 유리체내 주입술을 보고한 이후 안구내 사용에 대한 보고가 계속되고 있다. PACORES (Pan-American Collaborative Retina Study Group)에서는 당뇨망막병증과<sup>25</sup> 망막정맥폐쇄에<sup>26</sup> 의한 황반부종에서 유리체내 베바시주맙 주입술을 시행 후 6개월 경과관찰 시 황반부종이 호전됨을 보고하였다. 하지만 아직 치료 효과에 대한 case control study의 결과 보고가 없고, 가장 효과적인 치료 계획에 대해 알려진

■ 접수 일: 2008년 6월 10일 ■ 심사통과일: 2008년 9월 11일

■ 통신저자: 유 승 영

서울시 동대문구 회기동 1  
경희대학교병원 안과  
Tel: 02-958-8451, Fax: 02-966-7340  
E-mail: syyu@khu.ac.kr

\* 본 논문의 요지는 2007년 대한안과학회 제98회 추계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

바가 없으며, 일정 치료 계획에 의한 치료 후 장기적인 임상 결과에 대한 보고는 없다. 본 연구에서는 망막정맥폐쇄와 당뇨망막병증으로 인한 황반부종에서 유리체내 베바시주마를 초기에 3회 반복하여 주입한 후 유지치료 후 임상 결과를 정리하여 보고자 하였다.

## 대상과 방법

망막정맥폐쇄나 당뇨망막병증으로 인한 황반부종에 대하여 유리체내 베바시주마 주입술을 시행 받고 12개월 이상 경과관찰이 가능하였던 34안(망막정맥폐쇄 16안, 당뇨망막병증 18안)에 대한 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 환자들은 치료 전에 충분한 설명 후 사전동의를 받았다. 최대교정시력(logMAR)이 0.3에서 1.0사이이며, 세극등 현미경을 이용한 안저검사상 황반부에 낭포성 변화 혹은 확산 부종이 있으며, 빛간섭단층촬영계에서 내경계막에서 망막색소상피층 위까지의 망막두께가 300  $\mu\text{m}$  이상이고, 형광안저혈관조영에서 황반 중심 1/2 유두 지름 내에 형광 누출을 보이고 망막 허혈이 없는 환자에 대하여 초기 6주 간격으로 3회 연속치료 후 유지치료를 받는 치료스케줄을 권유하였다. 망막정맥폐쇄의 경우 자연 경과에 비추어 최소 3개월 이상 황반 부종이 지속되는 경우에 치료를 하였다. 재치료는 황반부종의 증가로 시력이 감소하는 경우에 대하여 시행하였다. 그 외 시력저하를 유발할 수 있는 다른 질병을 가지고 있는 환자와 녹내장 치료를 받고 있는 경우, 뚜렷한 유리체황반변인이 있는 경우, 심혈관계 전신질환이 있는 경우, 6개월 이내 격자레이저치료나 트리암시놀롤 주입술을 시행한 경우는 제외하였다.

시술 방법은 다음과 같다. 대상안을 Proparacaine hydrochloride 0.5% (Alcaine<sup>®</sup>, Alcon)으로 점안마취 후 5% povidone-iodine solution을 이용하여 1분간 세척하였다. 개검기(lid speculum)를 착용후 1 ml 주사기와 30게이지 주사바늘을 이용하여 베바시주마 1.25 mg/0.05 ml를 유수정체안에서는 각막윤부에서 3.5 mm, 무수정체나 인공수정체안에서는 3.0 mm 떨어진 섬모체 평면부(pars plana)를 통해 주입하였다. 시술 후 점안항생제(Levofloxacin, Cravit<sup>®</sup>, 태준제약)를 3일간 사용하였다.

치료 전, 첫 치료 후 6주, 12주, 24주, 36주, 48주 때의 최대교정시력(log MAR), 세극등현미경검사, 안저검사, 빛간섭단층촬영계(OCT 3000, Carl Zeiss meditec Inc., USA)를 통한 황반부 두께의 측정값을 기록하였다. 경과관찰 도중 황반부종이 다시 증가하는 일부의 경우, 추가로 유리체내 베바시주마 주입술을 시행하였다.

유리체내 베바시주마 주입술에 따른 치료 결과는 원인

질환에 따라 망막정맥폐쇄와 당뇨망막병증으로 나눈 후, 각각의 질환에서 치료 전후의 최대교정시력(logMAR)과 빛간섭단층촬영계를 이용한 황반부 두께를 비교하여 호전 여부를 판단하였다. 통계학적인 분석은 SPSS 10.0 for Windows (SPSS INC)을 이용한 paired *t*-test를 사용하였으며 *P*-value가 0.05 이하인 경우를 통계학적인 의의가 있는 것으로 하였다.

## 결 과

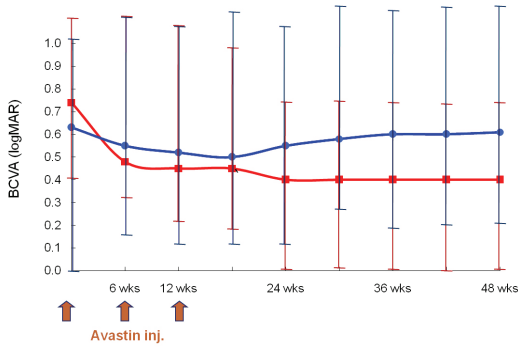
대상 환자 34명 중 망막정맥폐쇄가 16안, 당뇨망막병증이 18안이었다. 망막정맥폐쇄 환자의 평균 나이는 59.73 $\pm$ 12.13세(36~72세)였으며, 남자가 7명, 여자가 9명이었다. 이중 14안이 분지망막정맥폐쇄였고 2안이 중심망막정맥폐쇄였다. 평균 경과관찰기간은 12.4 $\pm$ 1.1개월이었고 치료 전 평균 최대교정시력(log MAR)은 0.75 $\pm$ 0.32, 황반부 두께는 588.5 $\pm$ 301.0  $\mu\text{m}$ 이었으며, 발병 후부터 주입까지의 시기는 평균 4.9개월(3~6개월)이었다. 당뇨망막병증 환자의 평균 나이는 58.86 $\pm$ 8.68세(42~73세)였으며, 남자가 9명, 여자가 9명이었다. 평균 경과관찰기간은 15.4 $\pm$ 3.2개월이었으며 치료 전 평균 최대교정시력(logMAR)은 0.63 $\pm$ 0.33, 황반부 두께는 462.0 $\pm$ 195.0  $\mu\text{m}$ 이었다(Table 1).

망막정맥폐쇄의 경우 12개월의 경과관찰 동안 시력과 황반부 두께의 변화 양상은 다음과 같았다. 대부분의 시력 호전은 첫 6주 동안, 즉 베바시주마 주입술을 2회 시행하는 동안 나타났으며, 이후 3번째 주입술을 시행하면서 호전이 지속되다가, 이후부터 12개월까지 유지되는 양상을 보였다. 최종 12개월의 평균 최대교정시력(logMAR)을 보면 0.42 $\pm$ 0.25로 치료 전에 비해 통계적으로 유의하게 호전되었다(0.75 $\pm$ 0.32 $\rightarrow$ 0.42 $\pm$ 0.25; *P*<0.05). 마지막 경과관찰 시 최대교정시력을 보면 치료 전에 비해 Snellen chart 2줄 이상 호전된 경우가 10안(62.5%), 유지된 경우가 5안(31.3%), 2줄 이상 감소된 경우가 1안(6.3%)이었다(Fig. 1, 2).

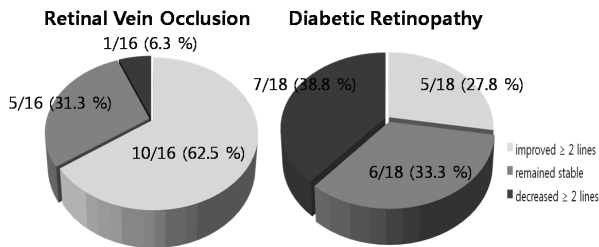
**Table 1.** Demographics of patients

	RVO* (n=16)	DR† (n=18)
Age (years)	59.73 $\pm$ 12.13	58.86 $\pm$ 8.68
Gender (female/male)	9/7	9/9
Mean follow-up (months)	12.4 $\pm$ 1.1	15.4 $\pm$ 3.2
Visual acuity (logMAR)	0.75 $\pm$ 0.32	0.63 $\pm$ 0.33
Central macular thickness( $\mu\text{m}$ )	588.5 $\pm$ 301.0	462.0 $\pm$ 195.0

\*RVO=retinal vein occlusion; †DR=diabetes retinopathy.

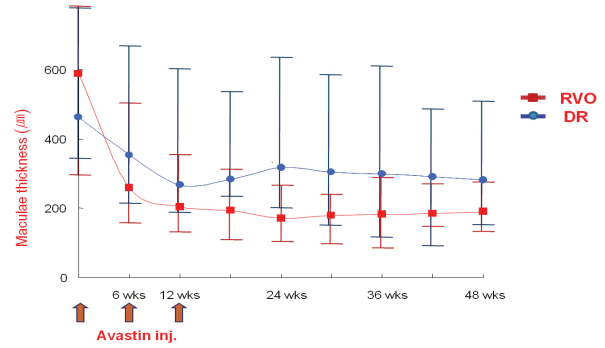


**Figure 1.** Changes in best-corrected visual acuity (BCVA, logMAR) after intravitreal bevacizumab. RVO (retinal vein occlusion) group shows general improvement of visual acuity after 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> injection of bevacizumab, and visual acuity seems to be maintained from the time of the 3<sup>rd</sup> injection to 12 months after injection. The mean baseline BCVA was  $0.75 \pm 0.32$  and the final BCVA was  $0.42 \pm 0.25$ , a difference that was statistically significant ( $p < 0.05$ ). DR (diabetic retinopathy) group also shows improvement of visual acuity after injection of bevacizumab but the degree is small and visual acuity appears to decrease from 18 weeks after injection. The mean baseline BCVA was  $0.63 \pm 0.33$  and the final BCVA was  $0.61 \pm 0.37$ , a difference that was not statistically significant ( $p > 0.05$ ).



**Figure 2.** Final best-corrected visual acuity (BCVA) analysis after intravitreal bevacizumab. RVO (retinal vein occlusion) group demonstrated that 10 (62.5%) eyes improved  $\geq 2$  lines of BCVA, 5 (31.3%) eyes remained stable, 1 (6.3%) eye decreased  $\geq 2$  lines of BCVA with Snellen chart. DR (diabetic retinopathy) group demonstrated that 5 (27.8%) eyes improved  $\geq 2$  lines of BCVA, 6 (33.3%) eyes remained stable, 7 (38.8%) eyes decreased  $\geq 2$  lines of BCVA with Snellen chart.

황반부 두께의 변화는 시력의 호전양상과 비슷하게 첫 6주 동안 두께워진 황반부 두께가 대부분 감소하였고 이후 3번째 주입술을 시행하면서 조금 더 감소하다가, 그 이후부터는 12개월까지 유지되었다. 최종 12개월 측정된 황반부



**Figure 3.** Changes in central macular thickness after intravitreal bevacizumab. RVO (retinal vein occlusion) group shows general decrease of macular edema after injection of bevacizumab and seems to be maintained from the time of the 3<sup>rd</sup> injection to 12 months after injection. DR (diabetic retinopathy) group also shows improvement of macular edema after injection of Bevacizumab but the degree is small than RVO group. Both RVO and DR groups showed statistically significant decrease of macular thickness than baseline (RVO:  $588.5 \pm 301.0 \mu\text{m}$   $\rightarrow$   $191.8 \pm 112.0 \mu\text{m}$ , DR:  $462.0 \pm 195.0 \mu\text{m}$   $\rightarrow$   $282.2 \pm 177.3 \mu\text{m}$ ,  $p < 0.05$ ).

두께를 보면  $191.8 \pm 112.0 \mu\text{m}$ 로 치료 전에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보였다( $588.5 \pm 301.0 \mu\text{m} \rightarrow 191.8 \pm 112.0 \mu\text{m}$ :  $P < 0.05$ )(Fig. 3).

당뇨망막병증의 경우 12개월 경과관찰 동안 시력과 황반부 두께의 변화 양상은 다음과 같았다. 첫 12주, 베바시주맵 주입술을 3회 시행하는 동안 시력이 점진적으로 호전되다가 18주 후부터는 다소 감소하는 양상을 보였으며, 12개월의 평균 최대교정시력(logMAR)은  $0.61 \pm 0.37$ 로 치료 전과 비교하여 통계적으로 유의한 호전을 보이지 못하였다( $0.63 \pm 0.33 \rightarrow 0.61 \pm 0.37$ :  $P > 0.05$ ). 마지막 경과관찰 시 최대교정시력을 보면 치료 전에 비해 Snellen chart 2 줄 이상 호전된 경우가 5안(27.8%), 유지된 경우가 6안(33.3%), 2줄 이상 감소된 경우가 7안(38.8%)이었다(Fig. 1, 2). 황반부 두께는 첫 12주, 주입술을 3회 시행하는 동안 계속적으로 감소하였으나, 망막정맥폐쇄에 비해 더딘 양상이었다. 6개월 때 황반부 두께가 조금 증가하였다가 이후부터 유지되었다. 최종 12개월에 측정된 황반부 두께는  $282.2 \pm 177.3 \mu\text{m}$ 로 치료 전에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보였다( $462.0 \pm 195.0 \mu\text{m} \rightarrow 282.2 \pm 177.3 \mu\text{m}$ :  $P < 0.05$ )(Fig. 3).

유리체내 베바시주맵 주입술의 평균 횟수는 망막정맥폐쇄의 경우 평균  $12.4 \pm 1.1$ 개월의 경과관찰 동안 3.31회, 당뇨병망막증의 경우 평균  $15.4 \pm 3.2$ 개월의 경과관찰 동안 3.44회로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $P > 0.05$ )(Fig. 4).

**Table 2.** Ocular complications following intravitreal bevacizumab

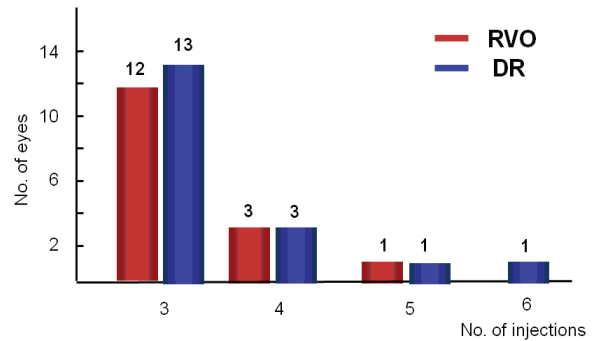
Complications	
Subconjunctival hemorrhage	5 (14.3%)
IOP change	0
Endophthalmitis	0
Tractional retinal detachment	0
Rhegmatogenous retinal detachment	0
Vitreous hemorrhage	2 (6.0%)
Uveitis	0

12개월 이상 경과관찰을 하면서 발생한 합병증은 결막하출혈 5예(14.3%), 유리체출혈 2예(6.0%)였다(Table 2). 결막하출혈은 대부분 시술 후 수주 내에 호전되었다. 유리체출혈 2예는 모두 당뇨망막병증에서 발생하였고, 이전에도 유리체출혈이 발생한 적이 있는 환자였다. 유리체내 베바시주맙 주입술에 따르는 전신적 약물관련 부작용은 관찰되지 않았으며, 안내염이나 안압상승, 망막박리, 망막허혈에 관련된 합병증도 나타나지 않았다.

## 고 찰

황반부종은 내측 혈관망막투과장벽의 파괴로 인해 나타나며, 이는 VEGF로 매개된다. 정상 망막에는 VEGF가 없거나 매우 적게 존재하지만, 저산소 상태가 되면 VEGF의 생성이 증가되며, 망막중심정맥폐쇄, 당뇨망막병증에서 VEGF 수치가 증가된다고 알려져 있으며, 황반부종에서 황반부 두께와 VEGF 수치가 관련이 있다는 실험적 보고도 있다.<sup>27-29</sup> 따라서 황반부종의 치료에 있어 VEGF의 발현을 감소시키는 것이 매우 중요하다. 베바시주맙은 VEGF에 대한 단클론항체로써<sup>25-27</sup> VEGF와 결합하여 이를 무력화시켜 황반부종을 감소시킨다.<sup>30,31</sup>

황반부종에 대한 베바시주맙 치료에 대하여 Pournaras et al<sup>32</sup>은 시력의 안정화와 황반부 두께 감소를 지속시키기 위해서는 여러 번의 베바시주맙 주입술이 필요하며, 75%의 환자에서 추가 베바시주맙 주입술을 시행하였다고 보고하였다. 치료 간격에 대해서는 시력을 기준으로 하는 경우 Stahl et al<sup>33</sup>은 베바시주맙 주입술 시행 후 9주 때 시력 측정 시 6주 때보다 시력 상승의 폭이 감소한다고 보고하였으며, OCT를 이용한 황반부 두께를 기준으로 하는 경우 Costa et al<sup>34</sup>은 6주에서 12주 사이에 OCT 상 황반부종이 증가하는 경향을 보이며, Hüh et al<sup>35</sup>은 13.3±4.4주 안에 65.2%의 환자에서 황반부종이 다시 증가하여 추가 주입술을 시행하였다고 보고하였다. Badalá<sup>36</sup>은 여러 문헌을 정리하여 1회의 베바시주맙 치료 효과는 6주에서 8주 정도



**Figure 4.** Number of intravitreal bevacizumab injections in retinal vein occlusion and diabetic retinopathy for 12-month follow-up.

지속되며, 첫 5~6개월 사이에 2~3번 주입술을 시행하는 치료 스케줄이 가장 합당하다고 보고하였다. 이런 문헌을 토대로 저자들은 초기에 6주 간격으로 3회 연속하여 주입하고 경과관찰을 하면서 이후 황반부종이 증가하여 시력 감소가 발생한 경우에만 추가 주입술을 시행하는 치료 스케줄을 선택하였다.

베바시주맙 치료를 시행하고 12개월 경과관찰을 시행한 결과를 황반부종의 원인 질환에 따라 나누어 보았다. 망막정맥폐쇄에 의한 황반부종의 경우 초기 연속된 3회 주입술 후 대부분의 경우 추가 주입술 없이(총 16안 중 12안, 75%) 장기간 의미 있는 시력 호전과 황반부 두께의 감소를 유지할 수 있었으며, 이는 최근에 발표된 다른 보고와 유사하였다. Rabena et al<sup>37</sup>은 분지망막정맥폐쇄에서 베바시주맙 주입술 후 5.3개월간 경과관찰하였을 때 평균 20/200<sup>-</sup>에서 20/100<sup>+</sup>의 시력 호전과 478 μm에서 332 μm의 황반부종 감소를 보고하였으며, Costa et al<sup>34</sup>은 중심망막정맥폐쇄에서도 베바시주맙 주입술 시행 후 25주간 경과관찰 시 평균 1.21에서 0.68로 시력 호전과 730.1 μm에서 260.3 μm의 황반부종 감소를 보고하였다. PACORES<sup>26</sup>은 분지망막정맥폐쇄에서 베바시주맙 1.25 mg 주입술 시행 후 6개월간 경과관찰하였을 때 평균 ETDRS 차트 상 5.1 줄 향상, 277±114 μm의 황반부 두께 감소를 보였으며, 같은 해 Gündüz et al<sup>38</sup>은 분지망막정맥폐쇄에서 베바시주맙 주입술 시행 후 현재 발표된 문헌 중 가장 긴 9.8개월(6~17개월)간을 경과관찰하였을 때도 통계적으로 유의한 시력 호전과 황반부종 감소가 지속되었다고 보고하였다.

또한 베바시주맙 치료 효과를 망막정맥폐쇄의 자연경과와 비교하여 보았다. 치료하지 않은 망막정맥폐쇄에 대해서 Duff et al<sup>39</sup>은 71안 중 30안(42%)은 시력 호전, 19안(27%)은 시력 유지, 22안(31%)은 시력 감소를 보인다고 보고하였고, Michels and Gass<sup>40</sup>은 43안 중 23안(53%)은 시력 호전, 6안(14%)은 시력 유지, 13안(30%)은 시력 감

소를 보인다고 보고하였으며, 이에 비해 베바시주맵 치료를 받은 본 연구는 16안 중 10안(62.5%)에서 시력 호전, 5안(31.3%)에서 시력 유지, 1안(6.3%)에서 시력 감소를 보였다. Zhang et al<sup>41</sup>은 치료하지 않은 비허혈성 망막정맥폐쇄 12안을 6개월간 경과관찰하였을 때 발병 당시에 비해 평균 31.19%의 시력 호전(평균 1.038→0.723), 평균 26.79%의 황반부 두께 감소(평균 419.07  $\mu\text{m}$ →301.38  $\mu\text{m}$ )를 보인다고 보고하였으며, 이에 비해 베바시주맵 치료를 받은 본 연구는 6개월 경과관찰 당시 평균 44.00%의 시력 호전(0.75±0.32→0.43±0.15), 평균 68.87%의 황반부 두께 감소(588.5±301.0  $\mu\text{m}$ →182.4±102.0  $\mu\text{m}$ )를 보였다. 따라서 망막정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 연속된 유리체내 베바시주맵 치료는 망막정맥폐쇄의 자연경과보다 더 좋은 결과를 가져오는 것으로 생각된다.

당뇨망막병증에 의한 황반부종의 경우 본 연구에서는 황반부 두께는 첫 12주 동안 점진적인 감소를 보였고, 이후에 12개월까지 유지되는 양상을 보였으나, 평균 시력은 황반부 두께 감소에도 불구하고 의미 있는 호전을 보이지 않았다. 당뇨망막병증에 의한 황반부종에 대한 베바시주맵의 치료 효과는 여러 문헌에서도 아직 논란의 여지가 있다. PACORES<sup>25</sup>는 당뇨망막병증에 의한 황반부종에서 베바시주맵 주입술 시행 후 6개월간 경과관찰하였을 때 평균 0.87에서 0.60로 시력 호전과 387.0±182.8  $\mu\text{m}$ 에서 275.7±108.3  $\mu\text{m}$ 의 황반부종 감소를 보고하였으며, Ozkiris<sup>42</sup>도 평균 5.6개월간 경과관찰하였을 때 평균 1.09±0.23에서 0.77±0.26으로 시력 호전과 치료 전에 비해 평균 33% 정도 황반부 두께 감소를 보였다고 보고하였다. 하지만 Haritoglou et al<sup>43</sup>은 당뇨망막병증에 의한 황반부종에서 베바시주맵 치료 후 12주간 경과관찰 시 황반부종의 유의한 감소(평균 501±163  $\mu\text{m}$ →377±117  $\mu\text{m}$ )에 비해 시력의 호전은 보이지 않았다고(평균 0.86±0.38→0.84±0.41) 보고하였으며, Byeon et al<sup>44</sup>은 황반부종에 대한 베바시주맵 치료 후 5.4±1.1개월 경과관찰한 결과를 원인 질환에 따라 분석하였을 때, 망막정맥폐쇄의 경우 유의한 시력 호전을 보인 반면 당뇨망막병증의 경우 시력 호전을 보이지 않았다고 보고하였다(망막정맥폐쇄 0.86±0.47→0.71±0.59,  $P=0.026$ , 당뇨망막병증 0.94±0.54→0.87±0.42,  $P=0.759$ ). Fraser-Bell et al<sup>45</sup>에서 당뇨망막병증에 의한 황반부종에서 여러 종류의 anti-VEGF 제제를 이용하여 치료한 결과를 토대로 당뇨망막병증에서의 anti-VEGF 치료는 한계점이 있다고 주장하였으며, Shimura et al<sup>46</sup>은 당뇨망막병증에 의한 황반부종에 대해 유리체내 트리암시놀론 주입이 유리체내 베바시주맵 주입보다 더 좋은 시력 호전을 보인 결과를 보고하였다(트리암시놀론 주입 0.64±0.28→0.47±0.25, 베바시주맵 주입 0.61±0.18

→0.61±0.17). 당뇨망막병증에 의한 황반부종에서 의미 있는 시력 호전을 보이지 않고 치료의 반응이 제한적인 이유에 대해서는 심한 당뇨망막병증의 경우에는 내측 뿐 아니라 외측 혈관망막투과장벽도 파괴된다는 보고도 있으며,<sup>47</sup> VEGF 뿐 아니라 다른 염증과 관련된 인자들도 황반부종의 발생에 관련이 있다는 보고도 있어 트리암시놀론 주입술 및 국소 레이저치료와의 병행치료 필요 여부에 대해서 연구가 필요할 것으로 생각된다.<sup>46,48</sup>

12개월 이상 경과관찰을 하면서 발생한 합병증은 결막하출혈 5예, 유리체출혈 2예이었으며, 안내염이나 안압상승, 망막박리 같은 합병증 및 베바시주맵에 의한 전신적인 부작용은 발생하지 않았다. 유리체출혈 2안의 경우 모두 당뇨망막병증에서 발생하였고, 이전에도 유리체출혈이 발생한 적이 있어서, 당뇨망막병증으로 인해 발생한 유리체출혈의 가능성을 배제할 수 없었다. PACORES에서 발표한 베바시주맵 주입술 후 12개월 안전성 보고에 따르면 유리체내 베바시주맵 주입술은 12개월 동안 유의한 합병증이 없는 비교적 안전한 시술이라는 결과를 보였으며<sup>49</sup> 본 연구의 결과와 일치한다. 최근 베바시주맵 주입술 시행 후 비허혈성 망막정맥폐쇄에서 허혈성 변화가 관찰된 예가 보고되는 등 베바시주맵에 의한 허혈성 변화에 대해 관심이 모아지는 데,<sup>50,51</sup> 본 연구에서는 12개월 경과관찰 동안 망막허혈에 의한 합병증이 관찰되지 않았으나, 추후 면밀한 관찰이 필요할 것이라 사료된다.

결론적으로 황반부종 환자에서 초기 평균 3.38회의 연속된 유리체내 베바시주맵 치료로 12개월 동안 유의한 합병증 없이 황반부 두께 감소를 유지할 수 있었다. 시력 호전은 황반부종의 원인 질환에 따라 다르게 나타났다. 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종에서는 유의한 시력 호전 효과가 나타났으나, 당뇨망막병증에 의한 황반부종에서는 유의한 시력 호전 효과가 없었다. 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종에서는 베바시주맵이 치료의 한 방법이 될 수 있을 것으로 사료되며, 당뇨망막병증에 의한 황반부종에서는 VEGF 이외의 병인과 치료에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

- 1) Ryan SJ. Retina. In : Dick SB, Jampol LM, Haller JA. eds. Macular edema, 3rd ed. St. Louis: The C.V. Mosby Co, 2001; v. 2. chap. 57.
- 2) Takahashi MK, Hikichi T, Akiba J, et al. Role of the vitreous and macular edema in branch retinal vein occlusion. Ophthalmic Surg Lasers 1997;28:294-9.
- 3) Orth DH, Partz A. Retinal branch vein occlusion. Surv Ophthalmol 1978;22:357-76.
- 4) Gutman FA, Zegarra H. Macular edema secondary to occlu-

- sion of the retinal vein. *Surv Ophthalmol* 1984;28:462-70.
- 5) Finkelstein D. Ischemic macular edema: recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1427-34.
- 6) Finkelstein D. Laser treatment of macular edema resulting from branch vein occlusion. *Semin Ophthalmol* 1994;9:23-8.
- 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) The Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology* 1995;102:1425-33.
- 9) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report no. 1 *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
- 10) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no.19 *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144-55.
- 11) Hwang JH, Cho YW. The Efficiency of Vitrectomy for Diabetic Macular Edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:1079-84.
- 12) Jonas JB, Hayler JK, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1064-7.
- 13) Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-7.
- 14) Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002;86:247-8.
- 15) Antcliff RJ, Spalton, DJ, Stanford MR, et al. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001;108:765-72.
- 16) Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-7.
- 17) Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetate in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003;136:419-25.
- 18) Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;131:468-71.
- 19) Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology* 1996;103:1820-8.
- 20) Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, et al. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:294-301.
- 21) Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Pathogenesis of macular edema with branched retinal vein obstruction and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol* 2005;140:256-61.
- 22) Brooks HL Jr, Caballero S Jr, Newell CK, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1801-7.
- 23) Itakura H, Akiyama H, Hagimura N, et al. Triamcinolone acetate suppresses interleukin-1 beta mediated increase in vascular endothelial growth factor expression in cultured rat Muller cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:226-31.
- 24) 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.
- 25) Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al. Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology* 2007;114:743-50.
- 26) Wu L, Arevalo JF, Roca JA, et al. Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab (Avastin) for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6 months of follow-up. *Retina* 2008;28:212-9.
- 27) Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997;46:1473-80.
- 28) Viores SA, Youssri AO, Luna JD, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and nonischemic human and experimental retinal disease. *Histol Histopathol* 1997;12:99-109.
- 29) Pe'er J, Folberg R, Itin A, et al. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1998;105:412-6.
- 30) Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;237:130.
- 31) Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538-44.
- 32) Pournaras JA, Nguyen C, Vaudaux JD, et al. Treatment of central retinal vein occlusion-related macular edema with intravitreal bevacizumab (avastin): preliminary results. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008;225:397-400.
- 33) Stahl A, Agostini H, Hansen LL, Feltgen N. Bevacizumab in retinal vein occlusion-results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1429-36.
- 34) Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemispherical retinal vein occlusions: IBVO study. *Retina* 2007;27:141-9.
- 35) 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. *Ophthalmology* 2008;115:1121-6.
- 36) Badalà F. The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:234-8.
- 37) 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.
- 38) Gündüz K, Bakri SJ. Intravitreal bevacizumab for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eye* 2008;22:1168-71.

- 39) Duff IF, Fall HF, Linman JW. Anticoagulant therapy in occlusive vascular disease of retina. *Arch Ophthalmol* 1951;46:601-17.
- 40) Michel RG, Gass JD. The natural course of retinal branch vein obstruction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974;78:166-77.
- 41) Zhang Y, Fortune B, Atchanecyasakul LO, et al. Natural history and histology in a rat model of laser-induced photothrombotic retinal vein occlusion. *Curr Eye Res* 2008;33:365-76.
- 42) Ozkiris A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for primary treatment of diabetic macular oedema. *Eye* 2008;25:[Epub ahead of print].
- 43) Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
- 44) Byeon SH, Kwon YA, Oh HS, et al. Short-term results of intravitreal bevacizumab for macular edema with retinal vein obstruction and diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23:387-94.
- 45) Fraser-Bell S, Kaines A, Hykin PG. Update on treatments for diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:185-9.
- 46) Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetate on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008;145:854-61.
- 47) Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu SA. Regression of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetonide in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;140:251-5.
- 48) Meleth AD, Agron E, Chan CC, et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4295-301.
- 49) Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:81-7.
- 50) 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.
- 51) Neubauer AS, Kook D, Haritoglou C, et al. Bevacizumab and retinal ischemia. *Ophthalmology* 2007;114:2096.

**=ABSTRACT=**

## **Long-Term Results of Intravitreal Bevacizumab Injection for Macular Edema : Retinal Vein Obstruction and Diabetic Retinopathy**

Seung Won Lee, MD, Moo Sang Kim, MD, Eung Suk Kim, MD, Hyung Woo Kwak, MD, Seung Young Yu, MD

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

**Purpose:** To evaluate the long-term results of intravitreal bevacizumab injection for macular edema (ME) due to retinal vein obstruction (RVO) and diabetic retinopathy (DR).

**Methods:** The objects of study were patients with decreased visual acuity due to ME with RVO and DR for whom intravitreal injections of 1.25 mg (0.05 ml) bevacizumab were repeated three times with an interval of six weeks and who were available for a follow-up period of more than 12 months. The patients underwent additional bevacizumab injections if ME increased as assessed by optical coherence tomography (OCT). Best-corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) were measured at baseline and follow-up visits.

**Results:** There were 16 patients with RVO and 18 patients with DR. In the RVO group, the mean length of follow-up was  $12.4 \pm 1.1$  months, the mean baseline BCVA was  $0.75 \pm 0.32$  and the final BCVA was  $0.42 \pm 0.25$ , a difference that was statistically significant ( $p < 0.05$ ). The mean CMT at baseline was  $588.5 \pm 301.0 \mu\text{m}$  and this decreased to a mean of  $191.8 \pm 112.0 \mu\text{m}$  at the end of the follow-up period ( $p < 0.05$ ). In the DR group, the mean length of follow-up was  $15.4 \pm 3.2$  months, the mean baseline BCVA was  $0.63 \pm 0.33$  and the final BCVA was  $0.61 \pm 0.37$ , a difference that was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). The mean CMT at baseline was  $462.0 \pm 195.0 \mu\text{m}$  and decreased to a mean of  $282.2 \pm 177.3 \mu\text{m}$  at the end of the follow-up period ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** In RVO and DR, three injections of intravitreal bevacizumab with an interval of six weeks and additional injections as indicated were effective in reducing ME and showed especially good results in improvement of visual acuity for ME due to RVO.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(2):211-218

**Key Words:** 12 month follow-up, Bevacizumab, Diabetic retinopathy, Macular edema, Retinal vein occlusion

---

Address reprint requests to **Seung Young Yu, MD.**

Department of Ophthalmology, KyungHee University College of Medicine

#1 Hoegi-dong, Tongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea

Tel: 82-2-958-8451, Fax: 82-2-966-7340, E-mail: syyu@khu.ac.kr