

## 망막중심정맥폐쇄에서 발생한 황반부종에 대한 유리체강내 베바시주맵 주입술의 효과

최성욱 · 김현웅 · 윤일한

인제대학교 의과대학 부산백병원 안과학교실, 안과학연구재단

**목적:** 망막중심정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 Bevacizumab의 유리체강내 주입술의 효과에 대해 알아보고자 하였다.

**대상과 방법:** 망막중심정맥폐쇄로 인한 황반부종으로 Bevacizumab 주입술 후 6개월 이상 경과관찰 한 18명, 18안을 대상으로 후향적으로 치료 전, 후의 최대교정시력과 황반두께를 비교하였다.

**결과:** 황반부종을 확인한 후 첫 시술까지의 기간은 32.5일이며 평균 주입 횟수는 2.17회였다. 시술 후 평균시력(LogMAR)은 5주째 0.75, 24주째 0.81로 각각 시술 전(1.27)보다 유의한 향상을 보였으며 황반두께도 시술 후 5주째 295.6  $\mu$ m, 24주째 284.7  $\mu$ m로 모두 시술 전(640.5  $\mu$ m)보다 유의한 감소를 보였다( $p < 0.05$ ). 허혈성과 비허혈성 망막중심정맥폐쇄로 대상자를 나누었으며 허혈성의 경우 시력의 호전은 관찰되지 않았다. 시술 전과 시술 후 24주의 시력과 황반두께 변화는 의미 있는 상관관계를 확인할 수 없었으며( $p = 0.205$ ) 이는 비허혈성의 경우도 같은 결과를 보였다( $p = 0.151$ ).

**결론:** Bevacizumab 유리체강내 주입술은 비허혈성 망막중심정맥폐쇄에서 황반부종의 감소 및 유의한 시력호전이 있었다.

(대한안과학회지 2010;51(5):707-715)

망막중심정맥폐쇄는 당뇨망막병증과 함께 실명을 초래할 수 있는 대표적인 망막혈관질환으로 대부분 50세 이상에서 발생하며, 고혈압, 심혈관계질환, 당뇨와 잘 동반된다.<sup>1,2</sup> 일반적으로 망막의 사분역 모두에서 망막출혈과 정맥계의 확장을 확인할 수 있으며 망막과 시신경 유두의 부종이 관찰된다. 시력의 저하는 심하게 나타나며 이는 망막출혈, 허혈, 황반부종에 의해 나타난다.<sup>2,3</sup>

망막중심정맥폐쇄의 조직병리학적 원인은 망막중심정맥의 사상판 부위나 동정맥 교차부위에 혈전이 생겨 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>4</sup> 이 혈전으로 막힌 망막모세혈관의 정맥압 상승이 혈관내피세포에 손상을 초래하고 그 결과 내측 혈액-망막장벽의 직접적 손상 및 내인성 혈관투과인자의 유리로 혈관 투과성이 증가되어 황반부종이 유발된다.<sup>5</sup> 내인성 혈관투과인자에는 Interleukin-6, prostaglandin, vascular endothelial growth factor (VEGF) 등이 있으며,<sup>6-8</sup> 그 중 VEGF의 농도가 황반부종의 심한

정도와 가장 연관이 있다고 알려졌다.<sup>9-11</sup>

최근까지 망막중심정맥폐쇄에 의한 황반부종의 치료는 제한적이었다. Central Vein Occlusion Study의 연구에 따르면 격자레이저치료가 망막중심정맥폐쇄에 의한 황반부종을 유의하게 감소시키지만 시력의 호전은 없었다고 보고하였다.<sup>12</sup> 그 후 황반부종의 감소를 통해 시력을 회복시키려는 방법으로 유리체강내 트리암시놀론 주입술이 시도되었다.<sup>13,14</sup> 하지만 여러 연구에서 주입술 후 유의한 시력상승을 보였지만,<sup>15-17</sup> 잦은 재발과 안압상승, 백내장 등의 합병증의 증가로 제한점이 있었다.<sup>16,18,19</sup>

망막정맥폐쇄때 방수내 VEGF가 상승되어 있으며, 이는 특히 망막과 홍채의 신생혈관이 동반된 경우 더욱 높게 나타난다.<sup>20</sup> 또한 VEGF의 안내주입이 망막 미세혈관 이상과 망막혈관의 허혈을 유발하고, 망막정맥폐쇄 질환 자체가 안구 내 VEGF의 농도를 높여 질환이 악화되는 것을 보고하였다.<sup>21</sup> 또한 VEGF가 망막정맥폐쇄와 당뇨망막병증에서 황반부종의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀짐에 따라 망막중심정맥폐쇄 환자에서 VEGF를 억제시키는 것이 치료효과를 보일 것으로 예상할 수 있다.<sup>8,11,22</sup>

VEGF에 직접적으로 결합하는 인간화 단클론항체(humanized monoclonal antibody)인 Bevacizumab (Avastin®, Genentech Inc., San Francisco, CA)은 암조직의 신생혈관을 억제하여 현재 대장암의 치료에 사용되고 있다. 2005년 망막중심정맥폐쇄를 대상으로 유리체강내 Bev-

■ 접 수 일: 2009년 6월 10일 ■ 심사통과일: 2010년 2월 23일

■ 책임저자: 김 현 웅

부산시 부산진구 개금동 633-165  
인제대학교 부산백병원 안과  
Tel: 051-890-6016, Fax: 051-890-6329  
E-mail: maekbak@hanmail.net

\* 본 논문의 요지는 2009년 대한안과학회 제101회 춘계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

\* 이 논문은 2008년 인제대학교 학술연구조성비 보조에 의한 것임.

acizumab 주입술을 처음 보고한 이후 안구내 사용에 대한 보고가 계속되고 있다.<sup>23</sup>

이에 저자들은 망막중심정맥폐쇄 환자에서 Bevacizumab의 유리체강내 주입술의 시력 및 황반부종에 대한 효과를 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

2007년 2월부터 2009년 4월까지 본 병원에서 망막중심정맥폐쇄로 인해 황반부종이 있어 Bevacizumab 유리체강내 주입술을 시행받고 6개월 이상 경과관찰이 가능하였던 18명 18안을 대상으로 후향적으로 의무기록을 조사하였다. 모든 환자에게 시술 전 스넬렌 시력표를 이용한 최대교정시력, 안압검사, 세극등현미경검사 및 안저검사, 형광안저혈관조영술, 빛간섭단층촬영(Optical coherent tomography 3; Carl Zeiss Ophthalmic Systems Inc, Dublin)을 시행하였다.

망막중심정맥폐쇄의 각 유형은 진단 후 첫 시술 전 시행한 형광안저혈관조영술로 비관류지역이 10 유두직경 면적 이상인 경우를 허혈성으로, 미만인 경우를 비허혈성으로, 출혈이 광범위하여 비관류 부위의 정량적인 확인이 어려운 경우를 불확정형(indeterminant type)으로 구분하였다.

이미 다른 망막질환으로 유리체절제술을 시행 받았거나 시력저하를 유발할 수 있는 다른 질병을 가지고 있는 경우, 녹내장치료를 받고 있는 경우, 6개월 이내 격자레이저 치료나 트리암시놀론 주입술을 시행한 경우는 대상에서 제외하였으며 진단 당시 홍채나 전방각 신생혈관이 있는 경우도 제외하였다.

환자들은 시술 전 충분한 설명을 통해 동의를 얻은 후 Bevacizumab 유리체강내 주입술을 시행 받았다. 첫 Bevacizumab 유리체강내 주입술은 황반부종으로 최대교정시력이 20/40 미만, 세극등현미경 및 도상검안경을 이용한 안저검사에서 황반부에 낭포성 변화 혹은 확산 부종을 확인하고 빛간섭단층촬영에서 중심황반두께가 250  $\mu$ m 초과된 경우 시행하였다.

시술 방법은 먼저 0.5% Proparacaine hydrochloride (Alcaine<sup>®</sup>, Alcon) 으로 점안한 후 5% povidone iodine으로 안검과 결막낭을 소독하고 그 다음 개검기로 눈을 벌려 유수정체안에서는 각막윤부에서 3.5 mm, 인공수정체안에서는 3.0 mm 떨어진 부위의 섬모체평면부를 통해 30 gauge 주사침을 이용하여 1.25 mg/0.05 ml Bevacizumab을 유리체강내 주입하였다.

시술 후 1주, 5주, 12주, 18주, 24주째 외래경과 관찰하였으며 시술 후 5주부터 최대교정시력, 세극등현미경검사,

안저검사, 빛간섭단층촬영을 시행하였으며 필요 시 형광안저혈관조영술을 통해 그 효과를 알아보았다. 첫 시술 후 5주째 재치료의 기준은 시력의 호전이 있더라도 빛간섭단층촬영상 250  $\mu$ m 를 초과한 황반부종이 지속되는 경우 6주째 추가로 유리체강내 Bevacizumab 주입술을 시행하였으며 6주째 재치료를 받은 환자는 이 후 경과에도 같은 기준을 적용하였다. 또한 5주째 시력의 상승과 황반부종 감소를 확인 한 경우 지속적인 경과 관찰을 하였으며 추가 주입이 다시 필요한 경우는 1줄 이상의 시력저하가 있으면서 빛간섭단층촬영을 통한 황반부 두께의 측정값이 이전보다 100  $\mu$ m 이상의 증가가 있을 경우 시행하였다.

치료 결과는 snellen시력을 logMAR (logarithm of the minimal angle of resolution)로 변환하여 치료 전, 후의 최대교정시력과 빛간섭단층촬영을 이용한 황반부 두께를 비교하여 판단하였으며 통계적인 분석은 SPSS ver. 13.0의 Wilcoxon signed-rank test를 사용하였다. 시력과 황반부종 두께와의 상관관계는 Spearman rank test를 이용하여 통계학적 유의성은 P값 0.05를 기준으로 평가하였다.

## 결 과

대상환자 18명의 평균연령은 59.6 $\pm$ 14.60세(20~79세)였으며 남자가 13명, 여자가 5명이었다.

환자의 망막중심정맥폐쇄로 인한 증상을 확인한 후 첫 주입술까지의 기간은 34.1일(7~90일), 평균 경과 관찰 기간은 7.5개월이었고 시술 전 평균 최대교정시력은 LogMAR로 1.27 $\pm$ 0.54, 평균 황반두께는 640.5 $\pm$ 111.9  $\mu$ m이었다.

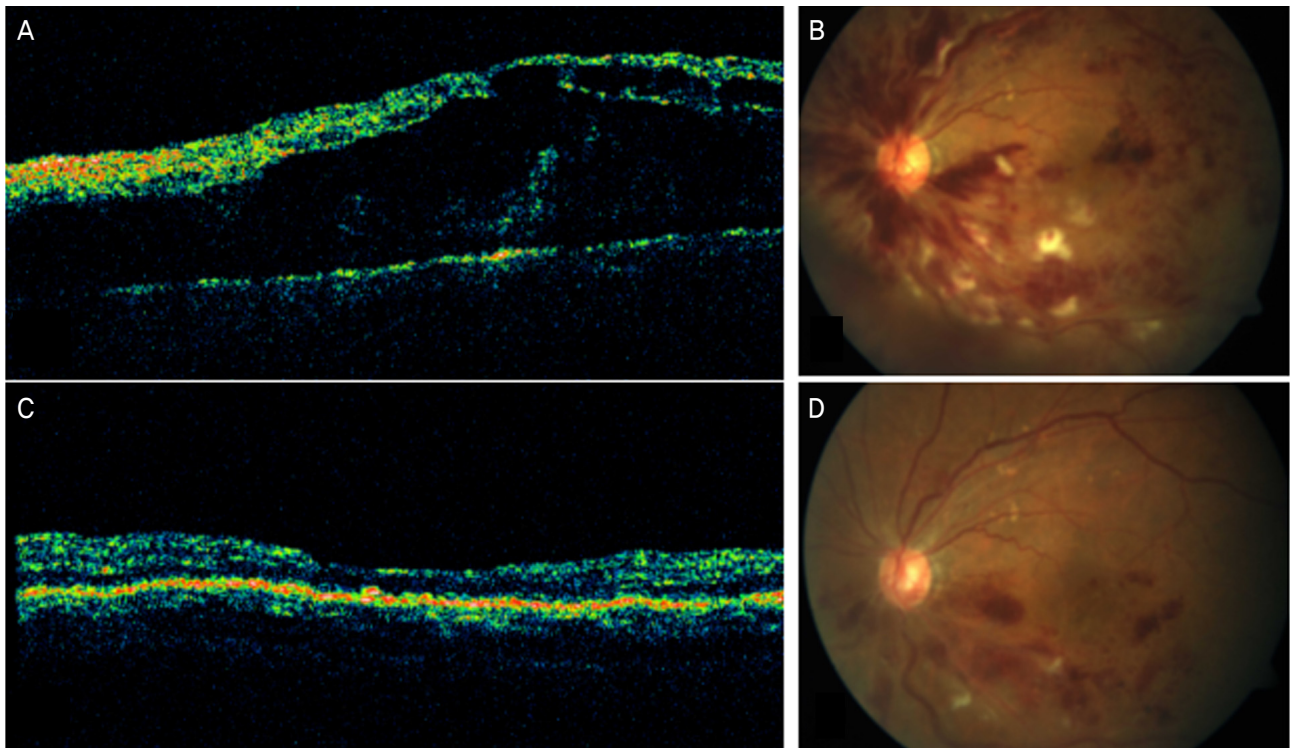
횟수에 따라 Bevacizumab 유리체강내 주입술을 총 1회 받은 환자는 6명, 2회 5명, 3회 5명, 4회는 2명이었다 (Table 1).

주입 후 5주째 황반두께가 250  $\mu$ m 이하로 감소되고, 시력이 개선된 환자는 12명(67%)이었고 이 중 3명은 첫 주입만으로 6개월까지 시력의 개선 및 황반두께 감소가 유지되었다(Fig. 1). 첫 주입술 후 5주째 250  $\mu$ m 초과 황반부종이 지속되고, 시력이 개선되지 않은 환자는 6명(33%)으로 이들은 첫 번째 주입 후 6주째 추가로 1.25 mg/0.05 ml Bevacizumab 안내주입술을 시행하였다. 5주째 호전을 보인 12명을 경과 관찰하여 1회 주입술 후 황반두께가 감소되었다가 다시 OCT상 100  $\mu$ m 이상의 황반두께가 증가한 환자는 7명(7명/12명)으로 이들은 12주째 4명, 18주째 2명이 Bevacizumab 재주입 치료를 받았다. 5주째 호전을 보인 환자 중 나머지 2명은 18주째 100  $\mu$ m 이상의 황반두께 증가소견이 있었지만 시력이 2.0 (logMAR)으로 지속되어 재주입을 거부한 허혈성 환자(patient 4)와

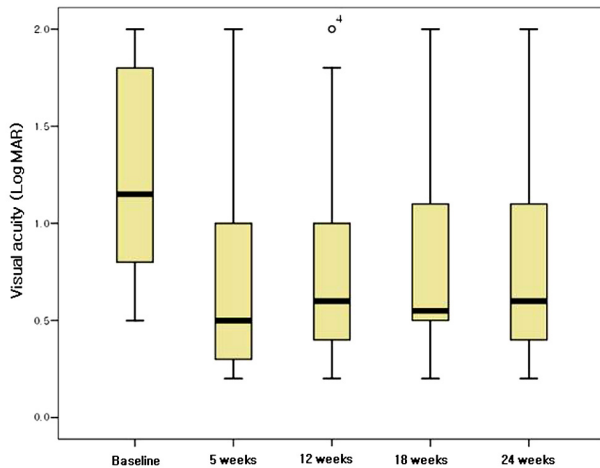
**Table 1.** Baseline demography and clinical characteristics of the patients

Patient	Sex	Age (years)	Duration of CRVO (days)	Systemic disorder	Baseline		5 weeks		12 weeks		18 weeks		24 weeks		Number of injections
					V.A*	CMT†	V.A	CMT	V.A	CMT	V.A	CMT	V.A	CMT	
1	M	62	14	—	0.8	557	0.8	466	0.7	300	0.2	210	0.2	225	3
2‡	M	20	7	—	1.2	624	1	213	1	450	1.2	300 <sup>II</sup>	1.1	244	2
3	M	60	63	—	0.5	587	0.4	217	0.4	240	0.4	235	0.4	278	1
4‡	M	47	21	—	2	571	2	169	2	205	2	320 <sup>II</sup>	2	268	1
5	M	62	14	hypertension	1.8	680	0.3	166	0.3	215	0.3	220	0.4	250	1
6	F	79	90	hypertension	1.8	509	1	232	1	268	1.1	220	0.9	155	1
7	M	63	28	—	1	679	0.4	309	0.4	228	0.6	402	0.3	218	3
8‡	M	58	38	hypertension	0.9	609	0.3	450	1	775	0.9	311 <sup>II</sup>	0.8	208	3
9	M	47	90	—	0.8	567	0.5	445	0.8	784	0.8	849	0.7	392 <sup>II</sup>	4
10	M	59	63	Diabetes, colon cancer	0.5	682	0.3	417	0.4	248	0.5	533	0.5	301 <sup>II</sup>	3
11	M	61	28	—	1.8	488	0.7	199	1.8	646	0.5	180	0.5	192	2
12‡	F	77	28	diabetes	1.8	680	1.8	219	1	328	1.4	246	1.4	350 <sup>II</sup>	2
13‡	M	47	21	—	0.7	551	0.5	233	0.5	262	1	378	1	687	3
14‡	M	78	14	—	1.8	984	2	683	1.4	528	1.8	387	1.4	425 <sup>II</sup>	4
15	F	68	28	—	0.8	623	0.3	250	0.2	599	0.3	244	0.2	240	2
16	M	62	21	—	1.1	690	0.5	241	0.2	255	0.5	459	0.4	226	2
17	F	47	35	hypertension	1.8	696	0.5	237	0.5	217	0.5	255	2	N-C <sup>§</sup>	1
18	F	77	21	hypertension	1.8	753	0.2	175	0.3	185	0.5	172	0.4	181	1

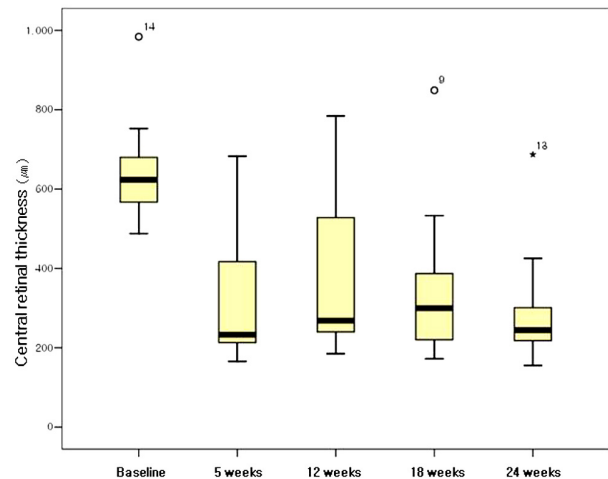
\*V.A=visual acuity by LogMAR; †CMT=central macular thickness; ‡2,4,12,14=ischemic central retinal vein occlusion patients; §N-C=central macular thickness is not checked because of vitreous hemorrhage; <sup>II</sup>=refused patients for further injection.



**Figure 1.** Change in retinal thickness after bevacizumab injection. A 62-year-old patient (No. 5) presented with non-ischemic central vein occlusion (A and B). He had symptoms for 2 weeks. Visual acuity reduced to 20/1000, and the macula was thickened (680  $\mu$ m). Only the first injection of bevacizumab led to distinct decrease of retinal thickness to 166  $\mu$ m (C and D). Visual acuity Improved to 20/40.



**Figure 2.** Boxplot showing the change in visual acuity (LogMAR) in 18 patients with central retinal vein occlusion after intravitreal injection of 1.25 mg bevacizumab, at baseline, 5, 12, 18, and 24 weeks after the first intravitreal injection.



**Figure 3.** Boxplot showing the change in central retinal thickness ( $\mu\text{m}$ ) as measured by optical coherence tomography in 18 patients with central retinal vein occlusion after intravitreal injection of 1.25mg bevacizumab, at baseline, 5, 12, 18, and 24 weeks after the first intravitreal injection.

**Table 2.** Changes in visual acuity and central retinal thickness in macular edema caused by central retinal vein occlusion (total patients, non-ischemic central retinal vein occlusion patients, and ischemic central retinal vein occlusion patients, respectively) (Mean $\pm$ SD)

		Baseline	5 weeks	12 weeks	18 weeks	24 weeks
Total patients	BCVA (LogMAR)	1.27 $\pm$ 0.54	0.75 $\pm$ 0.59	0.77 $\pm$ 0.53	0.81 $\pm$ 0.52	0.81 $\pm$ 0.57
	CMT ( $\mu\text{m}$ )	640.5 $\pm$ 111.9	295.6 $\pm$ 139.8	374.1 $\pm$ 202.6	328.9 $\pm$ 163.5	284.7 $\pm$ 126.5
Non-ischemic patients	BCVA (LogMAR)	1.20 $\pm$ 0.55	0.49 $\pm$ 0.26	0.58 $\pm$ 0.45	0.51 $\pm$ 0.24	0.57 $\pm$ 0.49
	CMT ( $\mu\text{m}$ )	625.9 $\pm$ 83.4	279.5 $\pm$ 105.6	348.8 $\pm$ 203.8	331.6 $\pm$ 200.1	241.6 $\pm$ 65.0
Ischemic patients	BCVA (LogMAR)	1.40 $\pm$ 0.54	1.27 $\pm$ 0.77	1.15 $\pm$ 0.50	1.38 $\pm$ 0.44	1.31 $\pm$ 0.42
	CMT ( $\mu\text{m}$ )	669.8 $\pm$ 160.3	327.8 $\pm$ 200.2	424.6 $\pm$ 208.6	323.7 $\pm$ 52.4	363.7 $\pm$ 176.7

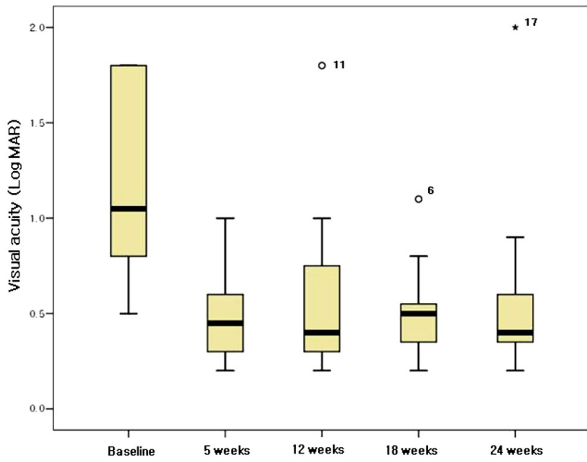
24주째 유리체출혈이 발생하여 유리체절제술을 받은 환자(patient 17)이다. 18명 환자의 6개월간의 평균 Bevacizumab 주입 횟수는 2.17회(39회/18안)였다.

시술 후 평균시력은 5주째 0.75 $\pm$ 0.59, 12주째 0.77 $\pm$ 0.53, 18주째 0.81 $\pm$ 0.52, 24주째 0.81 $\pm$ 0.57로 각각 시술 전보다 통계학적으로 유의한 향상을 보였다(Fig. 2,  $p<0.05$ ). 6개월 동안 평균 2.17회의 안내 주입술로 2줄 이상의 시력의 호전을 보인 경우 8명(44%), 시술전과 같거나 1줄 이내의 경계부 호전(borderline improvement)을 보인 경우 8명(44%), 저하된 경우는 2명(11%)이었다. 빛간섭단층촬영을 통한 황반 두께 변화는 시술 후 5주째 295.6 $\pm$ 139.8  $\mu\text{m}$ , 12주째 374.1 $\pm$ 202.6  $\mu\text{m}$ , 18주째 328.9 $\pm$ 163.5  $\mu\text{m}$ , 24주째 284.7 $\pm$ 126.5  $\mu\text{m}$ 로 모두 시술 전보다 통계학적으로 유의한 감소를 보였다(Fig. 3,  $p<0.05$ ).

본 연구에서는 허혈성과 비허혈성 망막중심정맥폐쇄를 나누어 Bevacizumab 주입 전, 후 시력과 중심황반두께의 변화를 확인하였다(Table 2).

망막중심정맥폐쇄를 진단한 후 첫 시술 전 시행한 형광안저혈관조영술로 18명의 환자 중 4명은 허혈성, 11명은 비허혈성으로 구분하였고 나머지 3명(patient 7, 8, 9)은 불확정형으로 허혈성 환자와 함께 보다 짧은 주기로 추적 관찰을 하였다. 경과 관찰 중 심한 황반부종과 시력저하가 지속되어 추가로 시행한 형광안저혈관조영술로 비허혈성 1명(patient 13)과 불확정형 1명에서(patient 8)에서 허혈성 망막중심정맥폐쇄로의 전환을 확인할 수 있었으며 나머지 두 명의 불확정형 환자(patient 7, 9)는 추적 관찰하여 비허혈성으로 확인하였다. 총 6명의 허혈성 환자를 제외한 나머지 비허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자를 대상으로 한 시력변화는 더욱 뚜렷한 향상을 확인할 수 있었다(Fig. 4,  $p<0.05$ ).

시력과 빛간섭단층촬영을 통한 황반두께 변화의 관계는 허혈성 환자의 경우 시력의 변화가 없었기 때문에 비허혈성 환자를 대상으로 시술 전과 시술 후 5주에는 의미 있는 상관관계를 확인할 수 있었으나( $p=0.023$ ) 시술 전과 시술 후 24주에서는 통계학적으로 의미 있는 상관관계를 확



**Figure 4.** Boxplot showing the change in visual acuity (LogMAR) in 12 patients with non-ischemic, central retinal vein occlusion after intravitreal injection of 1.25 mg bevacizumab, at baseline, 5, 12, 18, and 24 weeks after the first intravitreal injection.

인할 수 없었다(Fig. 5,  $p=0.151$ ). 또한 18명의 모든 환자를 대상으로 시술 전과 시술 후 24주의 시력과 황반두께 변화 역시 상관관계를 확인할 수 없었다( $p=0.205$ ).

6개월의 경과 관찰기간 동안 18명의 환자, 39회의 Bevacizumab 주입술로 인한 합병증은 결막하출혈 5예, 일시적인 안압 상승이 4예였다. 결막하출혈은 특별한 치료없이 호전되었으며 일시적인 안압 상승은 시술 30분 후 시행한 안압검사에서 25~33 mmHg 정도로 상승하여 베타 차단제 점안약 처방으로 치료하였으며 대부분 다음 내원 시 20 mmHg 아래로 호전되었다. 하지만 1명(patient 9)은 각각의 Bevacizumab 주입술 직 후마다 상승을 보였

으나 지속되지는 않았다. 1회의 Bevacizumab 안내주입술을 받은 1명의 환자에서 6개월이 경과하여 유리체출혈이 발생하여 유리체절제술을 시행하였다. 하지만 수술 중 신생혈관이 없는 후극부의 망막출혈을 확인하여 Bevacizumab 주입술 직 후 발생한 직접적인 합병증보다는 질환 자체의 이차적인 합병증으로 간주하였다.

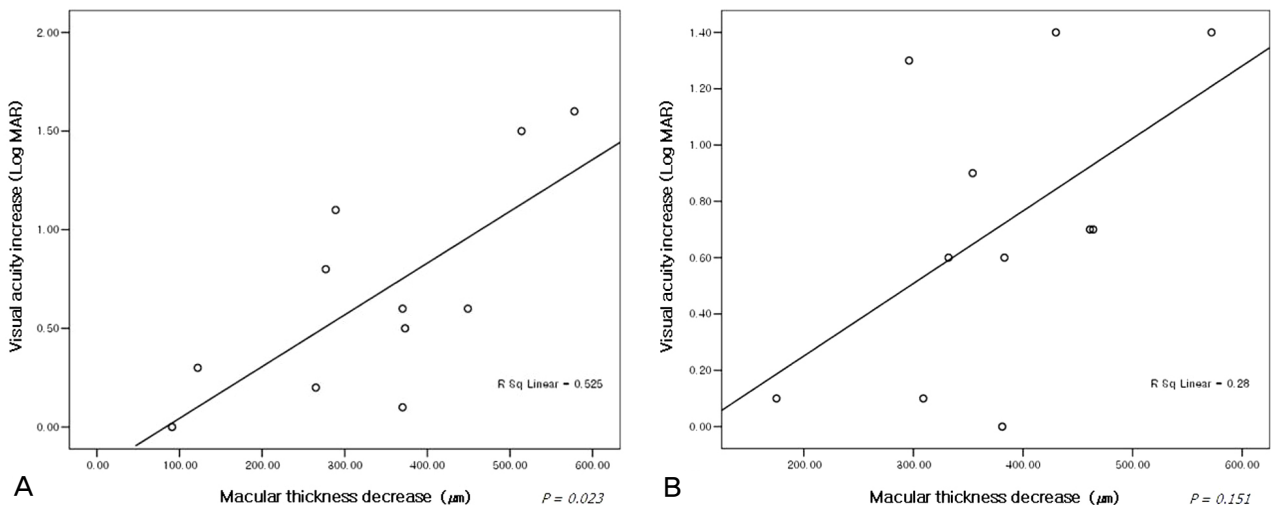
Bevacizumab 주입술의 예후에 백내장의 여부가 영향을 줄 것으로 예상하여 상태를 확인하였다. 18명 중 6명에서 백내장이 있었고 모두 수술한 과거력은 없었다. 표준사진에 의해 피질과 후낭 하 혼탁을 5단계, 핵을 혼탁과 색조에 따라서 각기 6단계로 분류한 lens opacities classification system III에 따라 5명은 NO1, NC1 정도의 양안 초기 핵 백내장으로 병변 반대편 안의 교정시력이 0.2(LogMAR) 이상이었으며, 1명(patient 6)은 NO3, NC3의 핵백내장으로 반대편 안의 교정시력이 0.7(LogMAR)로 낮았다.

또한 홍채나 우각에서 신생혈관의 발생은 허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자 1명(patient 4)에서 Bevacizumab 첫 주입술 후 5개월이 지나서 나타났으며 신생혈관 녹내장의 진단 하에 즉각적인 범망막광응고술을 시행하고 스테로이드 점안제, 안압하강제를 처방하였다. 하지만 진단 전, 후 시력이 logMAR 2.0으로 신생혈관 녹내장의 발생 후 시력의 큰 변화는 없었다.

주입술로 인한 전신적인 약물관련 부작용이나 안내염, 망막박리 등의 심각한 부작용은 발생하지 않았다.

## 고 찰

본 연구에서 저자들은 망막중심정맥폐쇄 환자에서 발생



**Figure 5.** The relationship between visual acuity increase and macular thickness decrease at 5 weeks (A) and 24 weeks (B) after intravitreal bevacizumab injections in patients with non-ischemic, central retinal vein occlusion, respectively.



한 황반부종에서 Bevacizumab 안내주입술의 효과에 대해 알아보았다. 망막중심정맥폐쇄로 인한 황반부종을 확인한 후 첫 시술까지 평균 32.5일이 경과된 환자들은 6개월의 경과관찰 기간 동안 평균 2.17회의 주입술로 유의한 시력의 호전과 함께 중심황반 두께가 감소함을 확인할 수 있었다. 이는 Schaal et al<sup>24</sup>이 18명의 망막중심정맥폐쇄환자와 22명의 망막분지정맥폐쇄환자를 대상으로 2.6회의 Bevacizumab 안내주입술 후 중심황반 두께의 감소와 시력향상을 보고한 것과 Iturralde et al<sup>25</sup>가 황반부종을 동반한 망막중심정맥폐쇄 환자에서 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 시력이 호전되지 않거나 안압이 과도하게 높았던 16안에서 평균 2.8회의 Bevacizumab 안내주입술 후 유의하게 황반부종의 감소와 시력 호전을 보인 연구와 같은 결과를 나타내었다.

본 연구는 후향적인 연구로 환자 선정에서 시력의 기준을 LogMAR로 0.4 이상 최대 2.0 (counting fingers)까지 모두 포함시켰다. 이는 대상을 LogMAR 0.3~1.0으로 한정했던 Lee et al<sup>26</sup>의 연구와는 달리 진단 당시 시력이 LogMAR 1.0 이상인 환자가 11명(61%)임에도 불구하고 시력 및 황반부종의 유의한 호전을 확인할 수 있었다.

자연경과에 있어 CVOS의 연구에 따르면 진단 당시 시력이 LogMAR 1.0 이상일 때 시력의 예후는 불량하여 80%정도가 시력이 머물거나 악화된다고 알려져 있다. 하지만 본 연구에서는 11명중 8명이 2줄 이상의 호전을 관찰할 수 있었다. 여기에 저자들은 증상의 발생에서 첫 Bevacizumab의 유리체강내 주입술까지의 시간이 이유가 될 수 있을 것으로 생각하였다. 오래 지속된 황반부종은 광수용체에 비가역적인 손상을 유도해 치료효과를 떨어뜨릴 것이라 가정할 수 있다.<sup>27</sup> 이전의 대부분의 연구는 황반부종의 지속기간이 평균 3개월이 경과된 환자를 대상으로 Bevacizumab 주입술을 시행하였다. Ferrara et al<sup>28</sup>는 증상 발현에서 Bevacizumab 주입술까지 3개월 이내의 환자를 대상으로 조기의 anti-VEGF 주입술이 혈관과 부종의 가역적 변화를 유도하여 해부학적, 기능적으로 우수한 치료효과를 가져올 것이라는 가능성을 제시하였고 Rensch et al<sup>29</sup>는 증상 발현 후 첫 주입술까지 평균 4.2±3.6일의 짧은 시간에 시행하여 부작용 없이 이전 연구보다 나은 결과를 보임을 증명하였다. 본 연구의 첫 증상 후 주입술까지 평균 시간 경과 34.1일(7~90일)로 최대 3개월을 넘지 않아 이 역시 시력 및 부종감소에 도움을 주었을 것이다.

본 연구에서 저자들은 Bevacizumab의 유리체강내 주입술의 효과를 허혈성과 비허혈성 망막중심정맥폐쇄로 나누어 확인하였다. 유리체강내 트리암시놀론을 주입하여 관찰한 연구에서 비허혈성 망막중심정맥폐쇄에서는 주입술

후 황반부종과 시력의 호전을 보였던 반면, 허혈성 망막중심정맥폐쇄에서는 황반부종은 유의하게 감소하였지만 시력호전은 유의하지 않음을 보고하였다.<sup>19</sup> 또한 Bashshur et al<sup>30</sup>는 허혈성 환자에서 트리암시놀론을 주입하더라도 망막중심정맥폐쇄에 의한 심한 허혈로 망막내층에 이미 비가역적인 손상이 발생했기 때문에 시력 호전이 되지 않았음을 설명하였다. 본 연구의 허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자에서 Bevacizumab 안내주입술 후 황반부종은 감소되거나 시력의 호전을 보이지 않은 경우 이런 영향이 있었을 것이다.

시력의 호전이 없었던 허혈성 환자를 제외한 비허혈성 망막중심정맥폐쇄를 대상으로 Bevacizumab의 유리체강내 주입술을 통한 시술 전과 시술 후 6개월째 시력과 황반 두께 변화는 1년 동안 Bevacizumab과 Ranivizumab 각각으로 시력과 황반두께에 상관관계를 확인하지 못한 이전 연구들과 같이 유의한 상관관계를 확인할 수 없었다.<sup>27,31</sup> 이는 황반부종 이외의 황반허혈 같은 다른 인자들이 관여했을 가능성을 생각할 수 있으며 형광안저혈관조영술을 통해 시력의 호전이 없었던 환자에서 황반부 허혈을 확인할 수 있었다. 이와 같은 원인으로 시술 후 5주째의 시력과 황반부종의 유의한 상관성이 시간이 지남에 따라 부종의 감소 정도에 비해 시력의 호전의 지속성이 상대적으로 따라주지 못함을 설명할 수 있을 것이다.

Bevacizumab은 작용 효과 지속시간이 짧은 단점이 있다. Hsu et al<sup>32</sup>는 30명의 망막중심정맥폐쇄 환자를 대상으로 한 연구에서 1.25 mg/0.05 ml Bevacizumab을 1회 주입 후 경과 관찰하여 2개월까지는 평균 시력이 호전되어 유지되지만 재주입을 하지 않으면 다시 시력이 감소함을 보고하였으며 Lee et al<sup>26</sup>는 망막정맥폐쇄로 황반부종이 있는 16안을 대상으로 6주 간격으로 3회의 1.25 mg/0.05 ml Bevacizumab을 주입한 후에도 황반부종의 증가로 추가 주입술이 필요하다고 보고하였다. 그래서 저자들은 추가적인 주입술에 대한 필요성은 인정하면서 제한적인 지속기간을 보이는 Bevacizumab의 안내 주입을 각 환자마다 상태에 따라 추가 주입하는 것이 비용-효과 측면에서 효과적이라 생각하였다. 또한 경과 관찰 주기는 1회의 Bevacizumab 유리체강내 주입의 효과는 6~8주 지속한다는 Badala<sup>33</sup>의 연구에 기초하였다. 본 연구에서도 5주째 호전을 보인 후, 경과 동안 황반두께가 다시 증가된 환자의 경우 추가 안내주입술을 시행하였으며 시력이 호전되고 황반부종 감소가 지속된 환자의 경우 추가 주입술 없이 경과 관찰을 하였다. 그래서 6개월 경과 동안 평균 2.17회(39회/18명)의 안내 주입술로 2줄 이상의 시력의 호전을 보인 경우 8명(44%), 시술전과 같거나 1줄 이내

의 경계부 호전(borderline improvement)을 보인 경우 8명(44%), 저하된 경우 2명(11%)으로 6주 간격으로 Bevacizumab을 3회 연속 주입한 연구들과 유사한 결과를 보였다.<sup>2,29,34</sup>

Pranger et al<sup>34</sup>는 29명의 망막중심정맥폐쇄 환자에 1 mg/0.04 ml Bevacizumab을 한달 간격으로 3회 주입 후 20%의 환자에서 용량을 2.5 mg까지 증량하는 치료에도 불구하고 황반부종이 완전하게 흡수가 되지 않음을 보고하였다. 이는 당뇨망막병증으로 인한 황반부종의 Bevacizumab 유리체강내 주입술에서도 같은 양상을 확인할 수 있었다.<sup>35</sup> 본 연구에서도 첫 주입술 후 황반 부종과 시력에 효과가 없어 5주째 재주입술을 받은 6명이 6개월 동안 3회 이상의 주입술을 시행 받았으며 3회 이상 주입술을 받은 환자의 86% (6명/7명)에 해당하였다. 이것은 망막중심정맥폐쇄의 환자에 Bevacizumab 유리체강내 주입술 후 VEGF 수용체의 상향조절(upregulation)에 기인하는 반동현상(rebound phenomenon)이 작용했을 수 있다. Matsumoto et al<sup>36</sup>는 망막정맥폐쇄로 Bevacizumab 유리체강내 주입술을 받은 환자에서 주입술을 받은 1주일 후 황반부종의 관해를 보였다가 5주 후 이전보다 심한 황반부종이 나타남을 확인하였다. 이는 Bevacizumab에 의한 VEGF pathway의 억제가 VEGF 수용체의 상향조절을 유도했으며 증가된 VEGF 수용체를 가진 내피세포가 VEGF에 보다 민감하게 반응하였을 것으로 생각하였다. 그러므로 6주마다 검사한 본 연구에서 Bevacizumab 안내주입술 후 부종이 지속되는 것이 반동현상이 일어난 뒤의 모습일 수 있는 것이다. 또한 5주째 호전을 보인 후 다시 황반부종이 주입 전 크기로 돌아가거나 오히려 증가된 환자에도 이런 반동현상이 작용했을 것으로 가정해 볼 수 있다.

또한 초기치료에 반응이 없어 5주째 재주입술을 받은 6명이 상대적으로 심한 정맥폐쇄로 인한 결과일 수 있으며 동반되는 심한 허혈이 많은 양의 VEGF가 생성을 유도하여 부종 지속과 함께 Bevacizumab 유리체강내 주입술의 반복 치료를 시행한 원인이 되었을 수 있다.

Bevacizumab 유리체강내 주입술 후 발생할 수 있는 합병증으로는 안압상승, 유리체 출혈, 망막박리, 결막출혈, 안내염 등이 있으나 심각한 합병증의 발현 빈도는 매우 낮은 것으로 알려져 있으며,<sup>25,32,37,38</sup> 본 연구에서도 결막하출혈 5예, 일시적인 안압상승이 4예로 심각한 합병증은 나타나지 않았다. 유리체출혈이 1예가 있으나 Bevacizumab 안내 주입술 직후 발생한 것이 아니라 Bevacizumab 주입술 후 6개월 경과한 뒤 발생하여 유리체절제술을 시행했기 때문에 주입술로 인한 망막혈관의 직접적인 손상 보다는 질환 자체의 이차적인 결과로 볼 수 있다. 또한 유리체

절제술 당시 신생혈관 소견이 없었음을 미루어 볼 때 망막출혈이 내경계막을 뚫고 유리체내로 퍼져 발생한 출혈로 보는 것이 바람직할 것이다.<sup>39</sup> 하지만 이 경우 수술 후 형광안저혈관조영술로 정확히 신생혈관을 확인하지 못했기 때문에 bevacizumab 안내주입술 후 점진적으로 망막의 허혈성이 진행되어 미처 수술 중 확인하지 못한 신생혈관에 의한 출혈일 가능성도 생각해 볼 수 있다. 아직 대규모 연구가 진행되지 않았지만 Bevacizumab의 안내주입술이 생리적으로 망막의 항상성(retinal homeostasis) 유지에 필요한 VEGF의 역할을 완전히 차단함으로써 비허혈성 망막중심정맥폐쇄를 허혈성으로 전환시켜 신생혈관이 발생한 경우가 보고되고 있다.<sup>40</sup> 이는 형광안저혈관조영술로 허혈성으로의 변환을 확인한 2명의 환자와 더불어 유리체출혈로 수술한 환자에도 Bevacizumab이 허혈성 변화에 역할을 했을 가능성을 생각할 수 있다.

망막중심정맥폐쇄로 황반부종이 있는 환자에 6개월 동안 평균 2.2회의 유리체강내 Bevacizumab을 주입한 저자들의 연구는 심각한 합병증 없이 시력의 호전과 황반부종의 감소를 확인할 수 있었지만 여러 제한점이 있다. Central Vein Occlusion Study의 연구에 따르면 망막중심정맥폐쇄의 자연경과는 발병 당시 초기 시력에 의존하는데 snellen시력으로 20/200~20/50 (LogMAR 0.4~1.0)인 경우 19%가 시력이 호전되며 44%에서는 유지된다고 하였으며 20/200 (LogMAR 1.0 이상) 이하인 경우에도 19%에서 호전을 보인다고 보고하였다.<sup>2</sup> 따라서 이러한 자연적 호전이 Bevacizumab 안내주입술을 통한 경과 관찰 시 치료 효과에 영향을 줄 수 있다. 또한 백내장의 정도가 결과에 영향을 주었을 가능성이 있다. 6명의 환자 중 5명은 초기백내장으로 영향이 없을 수 있으나 1명은 NO3, NC3의 핵백내장으로 반대편 안의 교정시력이 0.7 (LogMAR)로 낮아 1회 주입술로 현저한 황반부종 감소를 보인 것에 비해 시력의 회복은 크지 않았다. 또한 본 연구는 짧은 경과 관찰 기간과 함께 대상자가 18명으로 적은 수로 인한 통계학적 단점이 있다.

하지만 본 연구의 Bevacizumab 유리체강내 주입술은 망막중심정맥폐쇄로 인한 황반부종이 있는 환자에서 시력의 호전과 황반부종의 감소를 가져올 수 있는 효과적인 치료라 생각된다.

아직 망막중심정맥폐쇄로 황반부종이 있는 환자에 대한 Bevacizumab 주입술은 치료 횟수나 치료 용량 등을 표준화한 치료 지침이 없다. 저자들의 결과를 바탕으로 향후 장기간의 경과 관찰과 세분화된 질병 유형의 구분, 그리고 규격화된 치료방법을 적용한 연구가 필요하리라 사료된다.

## 참고문헌

- 1) Central vein occlusion study of photocoagulation therapy. Baseline findings. Central Vein Occlusion Study Group. Online J Curr Clin Trials 1993;Doc No 95:[6021 words; 81 paragraphs].
- 2) Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. Arch Ophthalmol 1997;115:486-91.
- 3) Central vein occlusion study of photocoagulation. Manual of operations. Central Vein Occlusion Study Group. Online J Curr Clin Trials 1993;Doc No 92:[32,228 words; 678 paragraphs].
- 4) Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. Trans Am Ophthalmol Soc 1981;79:371-422.
- 5) Maruo N, Morita I, Shirao M, Murota S. IL-6 increases endothelial permeability in vitro. Endocrinology 1992;131:710-4.
- 6) Cohen T, Nahari D, Cerem LW, et al. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. J Biol Chem 1996;271:736-41.
- 7) Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology 1983;90:1301-17.
- 8) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med 1994;331:1480-7.
- 9) 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.
- 10) Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. Am J Ophthalmol 2005;140:256-61.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of central retinal vein occlusion. Eur J Ophthalmol 2005;15:751-8.
- 14) Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. Acta Ophthalmol Scand 2005;83:645-63.
- 15) Gregori NZ, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. One-year safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for the management of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Retina 2006;26:889-95.
- 16) Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 2002;86:247-8.
- 17) Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. Am J Ophthalmol 2005;140:695-702.
- 18) Gelston CD, Olson JL, Mandava N. Macular oedema in central retinal vein occlusion treated with intravitreal triamcinolone. Acta Ophthalmol Scand 2006;84:314-8.
- 19) Ip MS, Kumar KS. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for macular edema from central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 2002;120:1217-9.
- 20) Pe'er J, Shweiki D, Itin A, et al. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. Lab Invest 1995;72:638-45.
- 21) 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.
- 22) Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. Curr Top Microbiol Immunol 1999;237:1-30.
- 23) Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005;36:336-9.
- 24) Schaal KB, Höh AE, Scheuerle A, et al. Bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. Ophthalmology 2007;114:285-9.
- 25) Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. Retina 2006;26:279-84.
- 26) Lee SW, Kim MS, Kim ES, Kwak HW. Long-Term Results of Intravitreal Bevacizumab Injection for Macular Edema : Retinal Vein Obstruction and Diabetic Retinopathy. J Korean Ophthalmol Soc 2009;50:211-8.
- 27) Beutel J, Ziemssen F, Luke M, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: one-year results. Int Ophthalmol 2010;30:15-22.
- 28) Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF. Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2007;144:864-71.
- 29) Rensch F, Jonas JB, Spandau UH. Early intravitreal bevacizumab for non-ischaemic central retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol 2009;87:77-81.
- 30) Bashshur ZF, Ma'luf RN, Allam S, et al. Intravitreal triamcinolone for the management of macular edema due to nonischemic central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 2004;122:1137-40.
- 31) Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, et al. Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2009;147:298-306.
- 32) Hsu J, Kaiser RS, Sivalingam A, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) in central retinal vein occlusion. Retina 2007;27:1013-9.
- 33) Badala F. The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab. Curr Opin Ophthalmol 2008;19:234-8.
- 34) Prager F, Michels S, Kriechbaum K, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. Br J Ophthalmol 2009;93:452-6.
- 35) Scott IU, Edwards AR, Beck RW, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. Ophthalmology 2007;114:1860-7.
- 36) Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, et al. Rebound macular ede-



ma following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina* 2007;27:426-31.

- 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) Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safe-

ty worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344-9.

- 39) Regillo CD BG, Flynn HW. *Vitreoretinal Disease: The Essentials*. New York: Georg Thieme, 1999;129.
- 40) 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.

## =ABSTRACT=

# Intravitreal Bevacizumab Treatment of Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion

Sung Wook Choi, MD, Hyun Woong Kim, MD, PhD, Il Han Yun, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Pusan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

**Purpose:** To report the effect of intravitreal injection of bevacizumab for the treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion (CRVO).

**Methods:** In a retrospective study, 18 consecutive patients (18 eyes) with macular edema from CRVO received intravitreal bevacizumab (1.25 mg). Ophthalmic examination included best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) at baseline and follow-up visits. Fluorescein angiography was performed during follow-up visits if necessary. Primary outcomes included a change in BCVA and CMT.

**Results:** The mean duration from symptom detection to the first bevacizumab injection was 32.5 days. The patients received a mean of 2.17 injections of bevacizumab per eye. The mean baseline visual acuity (LogMAR) was 1.27 and increased to a mean of 0.75 at 5 weeks, and 0.81 at 24 weeks. The mean central macular thickness at baseline was 640.5  $\mu\text{m}$  and decreased to a mean of 295.6  $\mu\text{m}$  at 5 weeks and 284.7  $\mu\text{m}$  at 24 weeks ( $p < 0.05$ ). In the ischemic CRVO group, no significant changes in visual acuity were found after 24 weeks. The increase in visual acuity did not correlate significantly with the decrease in CMT after 24 weeks ( $p = 0.205$ ). The result from the non-ischemic group was similar to the preceding result ( $p = 0.151$ ).

**Conclusions:** Intravitreal bevacizumab resulted in a significant decrease in CMT in patients with CRVO after a 6-month follow-up. The visual acuity in patients with non-ischemic CRVO improved, but there was no significant improvement in the ischemic CRVO group.

*J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51(5):707-715

**Key Words:** Bevacizumab, Central retinal vein occlusion, Intravitreal injection, Macular edema

---

Address reprint requests to **Hyun Woong Kim, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Inje University College of Medicine, Pusan Paik Hospital  
#633-165 Gaegeum-dong, Busanjin-gu, Busan 614-735, Korea

Tel: 82-51-890-6016, Fax: 82-51-890-6329, E-mail: maekbak@hanmail.net