

망막정맥폐쇄 환자에서 유리체내 베바시주맵 주입술의 2년 임상 결과

이영섭¹ · 김무상² · 유승영¹ · 곽형우¹

경희대학교 의학전문대학원 안과학교실¹, 인제대학교 의과대학 안과학교실²

목적: 망막정맥폐쇄에서 유리체내 베바시주맵 주입술 2년 임상결과에 대해 알아보하고자 하였다.

대상과 방법: 망막정맥폐쇄 환자 중 6주 간격으로 연속 3회 유리체내 베바시주맵 주입술(1.25 mg/0.05 ml)을 시행 받고 2년 이상 경과관찰이 가능했던 32명 32안(BRVO 22안, CRVO 10안)을 후향적으로 분석하였다. 시술 전과 3회 시술 후 6, 12, 24개월의 최대교정시력과 빛간섭단층촬영(OCT)을 측정하였다.

결과: 시술 후 2년 경과 관찰 동안 시력의 유의한 호전이 유지되었으며($p=0.000$) 32안의 망막정맥폐쇄중 16안(BRVO 8안, CRVO 8안)에서 황반부종의 재발로 인하여 재주사가 필요하였다. CRVO에서 술 전 OCT상 장액망막박리를 보인 경우 낭포황반부종을 보인 경우에 비해 재주사의 빈도가 유의하게 높았으며($p=0.049$), BRVO에서도 장액망막박리에서 재주사율이 높았으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.375$).

결론: 망막정맥폐쇄에서 유리체내 베바시주맵 주입술 2년 경과 관찰 결과 시력의 유의한 호전이 유지되었다. CRVO에서 술 전 OCT 소견상 장액망막박리를 보일 경우 재주사의 빈도가 더 높았다.

<대한안과학회지 2011;52(9):1039-1047>

망막정맥폐쇄는 망막혈관질환 중 당뇨망막병증에 이어 두 번째로 흔한 질환이며 이 질환을 가진 환자에서 시력이 감소하는 가장 큰 원인은 황반부종이다.¹ 황반부종은 정상적인 내측 혈관망막투과장벽이 파괴되어 미세혈관류나 손상된 모세혈관 내피세포층으로부터 체액이나 혈장 성분이 누출되어 망막의 외망상층이나 내과립층에 고여서 발생한다.² 이러한 황반부종에 대한 치료방법으로 Branch Vein Occlusion Study (BVOS)에서는 국소 누출에 의한 황반부종이 있는 경우 격자레이저치료로 65%에서 2줄 이상의 시력 호전을 보고하였으나 황반부를 침범한 광범위의 황반부종이 존재하는 경우에는 큰 효과가 없다고 하였다.³ Central Vein Occlusion Study (CVOS)에서는 격자레이저 치료가 황반부종을 감소시키기는 하지만 시력의 호전을 보이지는 않았다고 하였다.⁴ 또 다른 치료법인 유리체내 트리암시놀론 주입술은 안내염증을 감소시키고

혈액 망막장벽을 강화시킴으로써 황반부종을 감소시키는 효과가 있으나^{5,6} 장기간 경과 관찰 시 안압 상승, 백내장 등의 합병증이 보고되어 치료의 적용에 제약이 있다.^{7,8}

혈관내피세포성장인자(VEGF)는 혈관망막투과장벽의 파괴에 중요한 역할을 하여 혈관의 투과성을 증대시키고 황반부종을 발생시킨다. 따라서 이러한 VEGF에 대한 길항작용을 하는 항혈관내피세포성장인자(anti-VEGF)가 황반부종에 대한 치료방법으로 대두되었다.^{9,10} 베바시주맵(Bevacizumab, Avastin®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA)은 VEGF의 생물학적 활성형을 억제하는 단클론항체(monoclonal antibody)로 전이성 대장암의 치료제로 개발되었으나 2005년 Rosenfeld et al¹¹이 나이관련황반변성의 치료로 사용한 이후 현재 망막정맥폐쇄와 당뇨망막병증에 의한 황반부종의 치료로 널리 사용되고 있다. 최근 망막정맥폐쇄 환자에서 베바시주맵 주입술에 대한 단기 임상결과가 많이 발표되고 있으나¹²⁻²⁴ 아직 2년 이상의 장기적인 임상 결과에 대한 보고는 흔하지 않다.

본 연구에서는 망막정맥폐쇄에서 유리체내 베바시주맵 주입술 2년 후의 임상 결과 및 재주사를 필요로 하는 재발성 황반부종의 원인 인자를 찾아보고자 하였다.

■ 접수일: 2010년 6월 16일 ■ 심사통과일: 2011년 4월 10일
■ 게재허가일: 2011년 7월 2일

■ 책임저자: 유 승 영

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

* 이 논문의 요지는 2009년 대한안과학회 제102회 학술대회에서 구연으로 발표되었음.

대상과 방법

2006년 4월에서 2007년 9월까지 망막정맥폐쇄로 진단 받은 환자 중 유리체내 베바시주맙 주입술을 시행 받고 2년 이상 경과관찰이 가능했던 32명 32안을 후향적으로 분석하였으며, 이 중 22안은 망막분지정맥폐쇄, 10안은 망막중심정맥폐쇄였다. 술 전 형광안저혈관조영술 검사상 광범위한 형광누출을 보이거나 빛간섭단층촬영에서 망막두께가 증가한 명확한 황반부종의 소견을 보일 경우에만 환자 군에 포함시켰으며 최근 6개월 내에 안내수술을 받은 경우, 유리체내 트리암시놀론 주입술이나 레이저치료를 받은 경우, 시력이나 망막상태에 영향을 줄 수 있는 다른 질병을 가지고 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

대상 안을 Proparacaine hydrochloride 0.5% (Alcaine, Alcon, Fort Worth, TX, USA)으로 점안마취 후 5% povidone-iodine solution을 이용하여 충분히 세척하였다. 30게이지 주사바늘을 이용하여 베바시주맙(1.25 mg/0.05 ml)를 각막윤부

에서 3.5 mm 떨어진 섬모체 평면부(pars plana)를 통해 유리체내로 주입한 후 점안 항생제(Levofloxacin, Cravit, Santen, Osaka, Japan)를 3일간 사용하게 하였다. 6주 간격으로 총 3회의 연속적인 유리체내 베바시주맙 주입술을 시행하였다.

시술 전과 3회 시술 후 6, 12, 24개월에 최대교정시력을 측정하였으며 빛간섭단층촬영(Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)을 시행하였다. 경과관찰 중 빛간섭단층촬영에서 현저한 황반부종이 관찰될 때 재주사를 시행하였다. 황반부종의 종류는 Otani et al²⁵의 당뇨황반부종에서 빛간섭단층촬영 소견을 분류하였던 것을 참고하여 분류하였으며 망막 내에 원형 혹은 타원형의 낭포모양 공간(cystoids-like cavity)이 있는 경우를 낭포황반부종으로, 망막하액의 축적으로 망막박리가 일어난 형태를 장액성 망막박리로 구분하였다(Fig. 1). 장액성 망막박리는 황반부를 포함하는 경우만 장액성 망막박리로 분류하였으며 두 가지 형태의 황반부종이 동시에 존재하는 경우 더 특징적인 형태를 보이는 쪽으로 분류하였다.

망막분지정맥폐쇄와 망막중심정맥폐쇄로 나누어 치료 전후의 최대교정시력을 비교하였으며 빛간섭단층촬영 소견과 재주사율과의 관계를 분석하였다. 통계는 SPSS 12.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였으며 망막분지정맥폐쇄와 망막중심정맥폐쇄의 재주사율은 chi-square test를, 평균 재주사 횟수는 independent t-test를 사용하였다. 또한 각 시기별 최대교정시력의 비교는 paired t-test를 사용하였으며 빛간섭단층촬영의 각 유형에 따른 비교는 independent t-test를 사용하였다. 단, 유형별 재주사율의 비교와 망막중심정맥폐쇄와 망막분지정맥폐쇄의 비율의 비교는 chi-square test를 사용하였다. 모든 상관관계분석은 Pearson correlation을 이용하였다. p-value가 0.05 이하인 경우에 통계학적으로 의미가 있는 것으로 보았다.

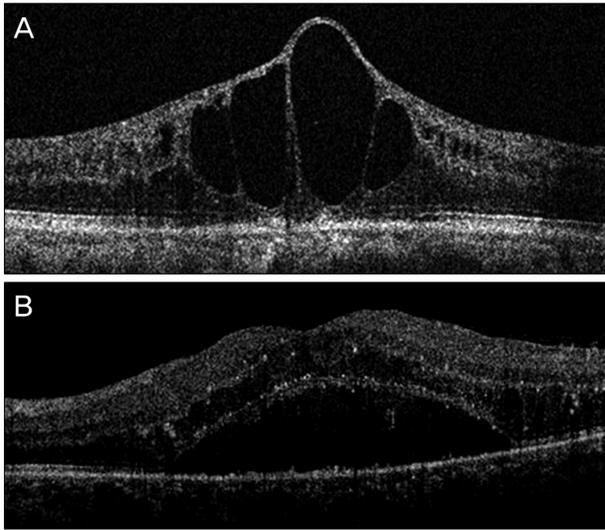


Figure 1. Classification of macular edema based on optical coherence tomography in retinal vein occlusion. (A) Cystoid macular edema. Multiple and various size of ovoid area of low reflectivity represent intraretinal cystoids-like cavities. (B) Serous retinal detachment. There was subretinal fluid accumulation with detached retina.

결 과

망막정맥폐쇄 환자 32명의 평균 나이는 60.09 ± 8.99세

Table 1. Baseline characteristics of retinal vein occlusion patients

Variable	BRVO* (n = 22)	CRVO† (n = 10)	All‡ (n = 32)
Age (mean ± SD§, yr)	60.86 ± 7.66	58.40 ± 11.70	60.09 ± 8.99
Sex (M:F)	7:15	4:6	11:21
Follow-up time (mean ± SD, mon)	24.05 ± 2.57	22.60 ± 1.65	23.6 ± 2.4
Preoperative BCVA (mean ± SD, log MAR)	0.63 ± 0.26	0.67 ± 0.50	0.64 ± 0.32
Duration of symptom (mean ± SD, wk)	4.68 ± 4.05	4.55 ± 5.79	4.64 ± 4.56

*BRVO = branch retinal vein occlusion; †CRVO = central retinal vein occlusion; ‡All = retinal vein occlusion (BRVO + CRVO); §SD = standard deviation.

(45-77세)였으며, 남자가 11명, 여자가 21명이었고 평균 경과관찰 기간은 23.6 ± 2.4 개월이었다. 치료 전 평균 최대 교정시력(logMAR)은 0.64 ± 0.32 이었으며 증상 발생 후 부터 첫 주사치료까지의 기간은 평균 4.64 ± 4.56 주(1-20주)이었다(Table 1).

망막정맥폐쇄에서 최대 교정 시력은 술 전과 비교하여 술 후 6개월, 12개월, 24개월 모두 통계적으로 유의한 호전을 보였으며($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$) 특히 초기 6개월에 가장 많은 평균 시력의 호전을 보였다. 망막분지정맥폐쇄와 망막중심정맥폐쇄에서도 초기 6개월에 가장 많은 시력의 호전을 보였으며 망막분지정맥폐쇄가 망막중심정맥폐쇄에 비해 주사치료 24개월 후 시력이 더 많이 호전되었으나 두 종류 모두 술 전 시력에 비해서는 유의한 시력의 호전을 보였다(Fig. 2). 3회 주사 6개월 후의 초기 시력 호전 정도가 많을수록(Pearson 상관계수= 0.397 , $p=0.024$) 최종시력이 더 많은 호전을 보였으며 나이가 적을수록 최종 시력 호전이 더 많았으나 통계학적 유의성은 없었다(Pearson 상관계수= -0.237 , $p=0.192$).

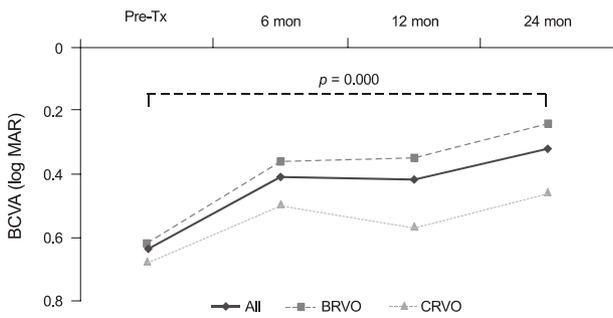


Figure 2. Change in best-corrected visual acuity (BCVA, log MAR) after intravitreal bevacizumab injection in retinal vein occlusion (All = BRVO+CRVO), branch retinal vein occlusion (BRVO), central retinal vein occlusion (CRVO). It shows general improvement of visual acuity after 6, 12, 24 month of injection. In RVO, the mean baseline BCVA was 0.64 ± 0.32 and the final BCVA was 0.32 ± 0.30 , a difference that was statistically significant ($p < 0.05$). It showed similar results in BRVO and CRVO.

Table 2. ReInjection rate and mean number of reInjection in retinal vein occlusion, branch retinal vein occlusion, and central retinal vein occlusion

	ReInjection rate	Mean number of reInjection (mean \pm SD)
All*	50% (16/32 eyes)	1.34 \pm 1.94
BRVO†	36% (8/22 eyes)	0.86 \pm 1.52
CRVO‡	80% (8/10 eyes)	2.40 \pm 2.41
p-value	0.022	0.036

*All = retinal vein occlusion (BRVO+CRVO); †BRVO = branch retinal vein occlusion; ‡CRVO = central retinal vein occlusion.

전체 32안 중 16안(50%)에서는 재주사 없이도 시력 및 황반부종이 안정된 모습을 보였으며 나머지 16안(50%)에서는 시력저하 및 빛간섭단층촬영상 황반부종의 재발로 재주사가 필요하였다. 특히 망막중심정맥폐쇄에서 재주사율이 80% (10안 중 8안)로 망막분지정맥폐쇄 36% (22안 중 8안)에 비해 높았다($p=0.022$). 24개월 경과 관찰 동안 평균 재주사 횟수는 1.34 ± 1.94 회였다. 평균 재주사 횟수도 망막중심정맥폐쇄에서 2.40 ± 2.41 회로 망막분지정맥폐쇄 0.86 ± 1.52 회에 비해 높았다($p=0.036$) (Table 2).

전체 32안중 8안을 제외한 24안에서는 술 전에 형광안저혈관조영술을 촬영하였으며 이 검사에서 황반부 관류상태를 허혈형과 비허혈형으로 구분하여 이를 초기(6개월) 및 최종시력호전정도와 비교한 결과에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.301$, $p=0.470$).

황반부종을 Otani et al²⁵의 분류를 참고하여 빛간섭단층촬영 소견으로 분류하였을 때 낭포황반부종을 보였던 환자가 15안, 장액망막박리를 보였던 환자가 17안이었다. Diffuse retinal thickness는 본 연구에서는 관찰되지 않았다. 낭포황반부종에서와 장액망막박리에서 망막중심정맥폐쇄 및 망막분지정맥폐쇄의 비율은 각각 4:11, 6:11로 통계적인 차이는 없었다. 증상발생시부터 시술을 받을 때까지의 기간은 두 군에서 거의 비슷하였으며 초기 최대교정시력은 낭포황반부종에서 0.71 ± 0.33 , 장액망막박리에서 0.59 ± 0.31 로 장액망막박리에서 더 좋았으나 통계적인 차이는 없었다. 망막분지정맥폐쇄와 망막중심정맥폐쇄에서도 비슷한 결과를 보였다. 최종시력호전 정도도 각 군에서 0.32 ± 0.27 , 0.32 ± 0.29 로 차이가 없었으며 망막분지정맥폐쇄에서는 낭포황반부종이, 망막중심정맥폐쇄에서는 장액망막박리가 약간 더 많은 호전을 보였으나 통계학적 의의는 없었다(Table 3).

시술 전 낭포황반부종을 보였던 15안 중 5안(33.3%)에서 재주사를 필요로 하였으며 장액망막박리가 관찰된 17안 중에서는 11안(64.7%)에서 재주사가 필요하였다($p=0.077$). 평균 재주사 횟수도 낭포황반부종에서는 0.87 ± 1.60 회인 반면에 장액망막박리에서는 1.76 ± 2.17 회로 장액망막박리의 소견을 보이는 경우 더 많은 재주사를 시행 받았다. 망막분지정맥폐쇄에서는 낭포황반부종 11안 중 3안에서, 장액망막박리 11안 중 5안에서 재주사를 시행받았으며 평균재주사 횟수도 장액망막박리에서 1.00 ± 1.55 회로 낭포황반부종 0.73 ± 1.56 회보다 더 많았다. 망막중심정맥폐쇄에서는 4안의 낭포황반부종에서 2안에서 재주사를 시행받은 반면에 6안의 장액망막박리는 모두 재주사를 시행받았으며 평균 재주사 횟수도 낭포황반부종의 1.25 ± 1.90 회에 비해 장액망막박리는 3.17 ± 2.56 으로 더 높았다(Fig. 3).

Table 3. Baseline Characteristics and visual acuity improvement of eyes with different OCT types

Variable	CME [*]	SRD [†]	p-value
No. of eyes (%)	15 (47%)	17 (53%)	
BRVO [‡] :CRVO [§]	11:4	11:6	0.599
Age (mean ± SD, yr)	59.40 ± 7.96	60.71 ± 10.01	0.689
BRVO	59.18 ± 7.56	62.54 ± 7.72	0.314
CRVO	60.00 ± 10.23	57.33 ± 13.43	0.746
Follow-up time (mean ± SD, mon)	24.27 ± 2.84	23.00 ± 1.80	0.138
BRVO	24.72 ± 3.00	23.36 ± 1.96	0.222
CRVO	23.00 ± 2.16	22.33 ± 1.36	0.562
Duration of symptom (mean ± SD, wk)	4.67 ± 3.92	4.61 ± 5.19	0.976
BRVO	5.55 ± 4.20	3.81 ± 3.89	0.329
CRVO	2.25 ± 1.50	6.08 ± 7.20	0.333
Preoperative BCVA (mean ± SD, log MAR)	0.71 ± 0.33	0.59 ± 0.31	0.273
BRVO	0.71 ± 0.26	0.56 ± 0.23	0.155
CRVO	0.72 ± 0.52	0.65 ± 0.46	0.817
Improvement of BCVA [#] (mean ± SD, log MAR)	0.32 ± 0.27	0.32 ± 0.29	0.986
BRVO	0.34 ± 0.28	0.31 ± 0.25	0.762
CRVO	0.28 ± 0.27	0.34 ± 0.36	0.666

*CME = cystoids macular edema; †SRD = serous retinal detachment; ‡BRVO = branch retinal vein occlusion; §CRVO = central retinal vein occlusion; ||BCVA = best corrected visual acuity; #Improvement of BCVA = Improvement of BCVA between pre-injection and 24 month after bevacizumab injection.

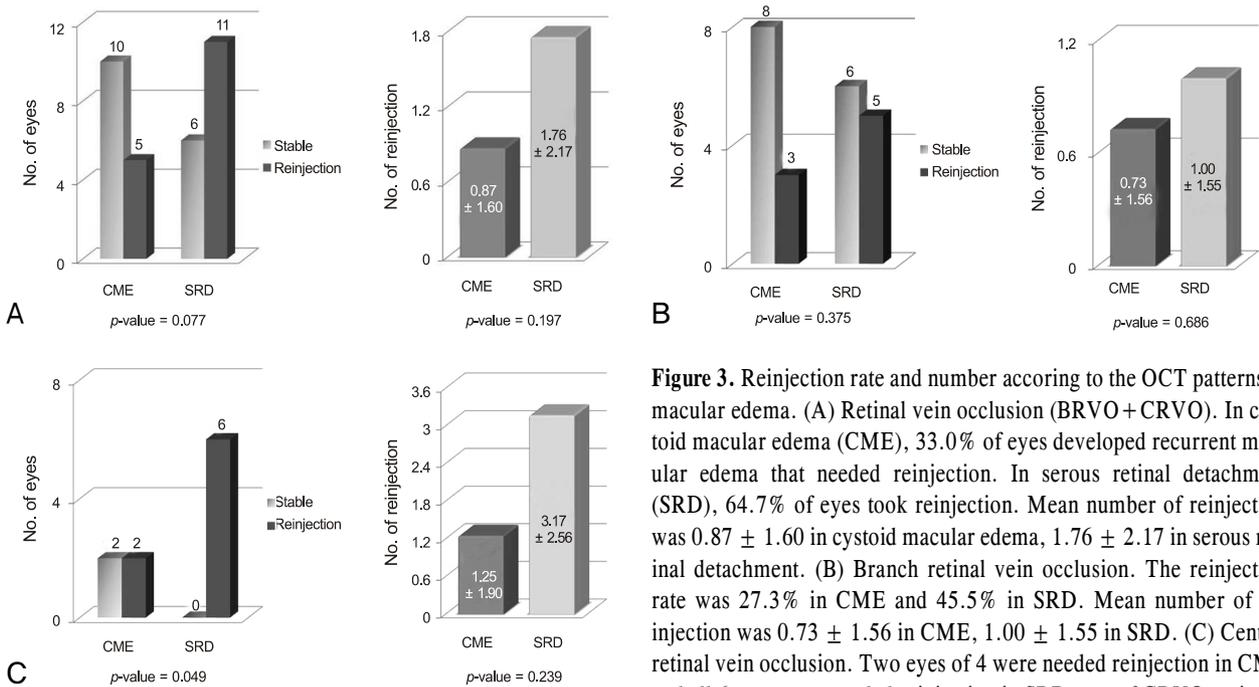


Figure 3. Re-injection rate and number according to the OCT patterns of macular edema. (A) Retinal vein occlusion (BRVO+CRVO). In cystoid macular edema (CME), 33.0% of eyes developed recurrent macular edema that needed re-injection. In serous retinal detachment (SRD), 64.7% of eyes took re-injection. Mean number of re-injection was 0.87 ± 1.60 in cystoid macular edema, 1.76 ± 2.17 in serous retinal detachment. (B) Branch retinal vein occlusion. The re-injection rate was 27.3% in CME and 45.5% in SRD. Mean number of re-injection was 0.73 ± 1.56 in CME, 1.00 ± 1.55 in SRD. (C) Central retinal vein occlusion. Two eyes of 4 were needed re-injection in CME and all 6 eyes were needed re-injection in SRD type of CRVO patients. Mean re-injection number was also higher in SRD (3.17 ± 2.56) than CME (1.25 ± 1.90).

연령과 재주사율을 분석한 결과 망막정맥폐쇄에서는 연령과 재주사율 사이에 유의한 관계를 보이지 않았으나 ($p=0.716$) 망막분지정맥폐쇄만 대상으로 했을 때는 연령이 낮을수록 재주사율도 유의하게 낮아지는 결과를 보였다 ($p=0.043$). 망막중심정맥폐쇄에서는 유의한 차이가 없었다 ($p=0.276$).

증상 발생 후부터 주사치료 때까지의 기간과 재주사횟수의 상관관계를 분석한 결과 증상이 발생한 후 첫 주사치료까지의 기간이 길수록 추가주사횟수가 많아지는 결과를 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Pearson 상관계수=0.323, $p=0.071$). 또한 술 전 시력(logMAR)과 재주사횟수와의 관계도 상관관계가 없었다(Pearson 상관계수=0.108, $p=0.684$).

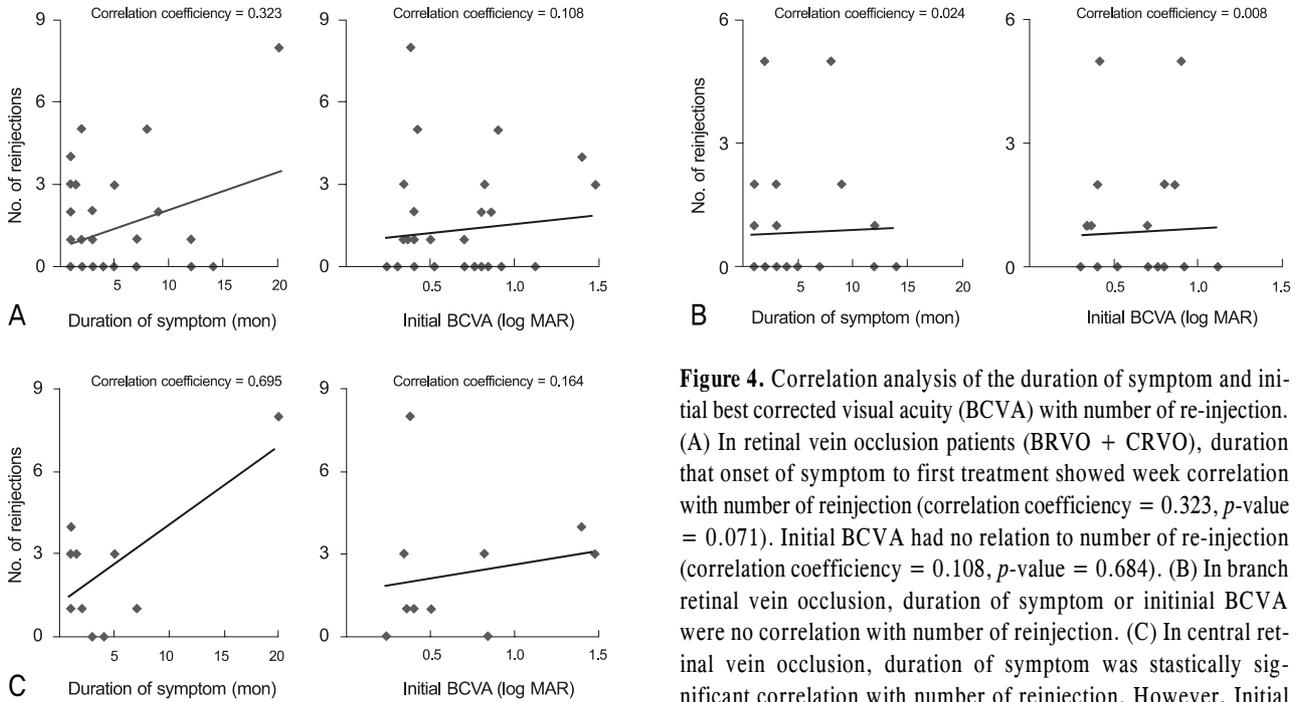


Figure 4. Correlation analysis of the duration of symptom and initial best corrected visual acuity (BCVA) with number of re-injection. (A) In retinal vein occlusion patients (BRVO + CRVO), duration that onset of symptom to first treatment showed week correlation with number of re-injection (correlation coefficient = 0.323, p -value = 0.071). Initial BCVA had no relation to number of re-injection (correlation coefficient = 0.108, p -value = 0.684). (B) In branch retinal vein occlusion, duration of symptom or initial BCVA were no correlation with number of re-injection. (C) In central retinal vein occlusion, duration of symptom was statically significant correlation with number of re-injection. However, Initial BCVA was little correlation with number of re-injection.

망막분지정맥폐쇄만 대상으로 하였을 경우에는 주사치료횟수가 첫 주사치료까지의 기간, 초기 시력과 거의 관계없는 것으로 나타났으나 망막중심정맥폐쇄에서는 증상 발생 후 첫 주사치료까지의 기간이 길수록 유의하게 추가주사가 더 많아졌다(Pearson 상관계수=0.695, p =0.026). 하지만 초기시력과는 큰 연관성은 없었다(Fig. 4).

24개월 경과관찰 동안 6예(23%)에서 발생한 결막하출혈 외에는 특별한 합병증은 발생되지 않았다. 결막하출혈은 대부분 수술 후 수주 내에 호전되었으며 유리체내 베바시주맙 주입술에 의한 전신적 약물관련 부작용은 관찰되지 않았다.

고 찰

VEGF는 정상망막에는 거의 존재하지 않으며 저산소상태시에 생성이 증가되어 혈관망막투과장벽을 파괴시켜 황반부종을 발생시킨다. 베바시주맙은 VEGF에 대한 단클론항체로 VEGF에 길항적 작용을 하여 황반부종에 대한 치료로 이용된다.^{26,27}

현재 망막정맥폐쇄에서 발생한 황반부종에 대해 다양한 치료가 시도되고 있으며 여러 연구결과에서 유리체내 베바시주맙 주입술의 단기 효과가 증명된 바 있다. Gutierrez et al¹⁵은 망막정맥폐쇄 12안에서 주사치료 6개월 후 logMAR 시력으로 1.32에서 0.8로의 시력호전을 보고하였으며 Hoeh et al¹⁶은 61안의 망막정맥폐쇄에서 주사치료 후 12

개월 동안 경과 관찰결과 망막중심정맥폐쇄에서는 snellen 시력표상 1.9줄, 망막분지정맥폐쇄에서는 1.8줄의 호전을 발표하였다. 그 외에도 최근 발표된 여러 논문에서 대부분 술 전에 비해 시력호전을 보였으며 중심망막두께가 감소함을 보고하였다.¹⁷⁻²²

본 연구에서도 연속 3회의 주사치료 후 6개월, 12개월, 24개월째에 모두 치료 전에 logMAR 시력상 0.64 ± 0.32 에서 각각 0.41 ± 0.30 , 0.42 ± 0.37 , 0.32 ± 0.30 으로 유의한 시력 호전을 보였으며 이는 망막정맥폐쇄의 자연경과에 대해 발표된 여러 논문과 비교하였을 때 치료가 효과적임을 증명할 수 있는 결과이다.²⁸⁻³⁰ 단, 술 후 6개월부터 12개월까지는 시력이 오히려 약간 감소하였는데 이는 경과 관찰 중 황반부종이 재발한 경우가 반영이 된 것으로 생각되며 24개월에 다시 호전되는 양상을 보여 이 기간에 재주사가 많이 이루어졌을 것으로 보인다. 망막정맥폐쇄에서 유리체내 베바시주맙 주입술 후 장기간 경과 관찰한 발표로는 Wu et al¹²이 망막분지정맥폐쇄 환자에서 베바시주맙 주입술 후 2년 경과 관찰을 하여 시력 호전과 중심망막두께의 감소를 보고하였지만 술 전과 비교하여 통계학적 유의성은 없었다. 또한 Stahl et al¹⁸은 망막중심정맥폐쇄 환자에서 2년 경과관찰을 하여 역시 시력 호전을 보고하였으나 대상수가 10안으로 너무 적어 통계학적 의미는 없었다. 본 연구에서는 32안의 망막정맥폐쇄에서 베바시주맙 주입술의 2년 장기관찰에서 술 전에 비하여 통계적으로 유의한 시력 호전이 있었으며 망막분지정맥폐쇄와 망막중심정맥폐쇄에

서도 역시 술 전에 비해 유의한 시력 호전을 보였음을 알 수 있었다.

망막정맥폐쇄 32안 중 16안(50%)에서 황반부종의 재발로 재주사를 필요로 했으며 술 후 1년 동안 평균주사횟수는 3.51 ± 0.34 회, 2년 동안에는 4.34 ± 1.94 회였다. 망막분지정맥폐쇄에서는 3.86 ± 1.52 회, 망막중심정맥폐쇄에서는 5.40 ± 2.41 회의 총 주사횟수를 보였다. 다른 논문에서는 망막분지정맥폐쇄에서 1년 경과 관찰했을 때 평균 2-3.3회 주사를 하였다는 보고를 하였고^{17,19} 망막중심정맥폐쇄에서 1년 동안 3.2-3.7회^{20,22}를 주사하였다고 하였으며 망막분지정맥폐쇄에서 2년 경과 관찰을 한 PACORES study¹²에서는 베바시주맙 1.25 mg 주입 군에서는 3.6회, 2.5 mg 주입 군에서는 4.3회의 평균주사횟수를 보고하였다. 본 연구의 1년 동안의 평균 주사횟수는 타 논문과 비슷하였으며 2년 경과 후에는 약간 높은 수치를 보였으나 이는 2년 이상 경과관찰을 한 PACORES study에서는 재주사율이 높은 망막중심정맥폐쇄가 없었기 때문이라고 생각된다. 망막중심정맥폐쇄에서 망막분지정맥폐쇄에 비해 더 높은 재주사율을 보여 망막의 허혈부위가 넓을수록 anti-VEGF가 더 많이 유발되어 황반부종의 재발이 잦을 것이라 생각된다.

최근에 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종의 가장 효과적인 치료방법으로 유리체내 베바시주맙 주입술이 가장 많이 연구되고 사용되지만 모든 환자에서 이러한 치료가 효과적이지는 않으며 일부에서는 효과가 아예 없는 경우도 있고, 적지 않은 경우에는 황반부종의 재발로 여러 번의 재주사를 필요로 한다. 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자를 대상으로 한 연구에서 Chung et al²³은 형광안저혈관조영검사를 통한 술 전 황반부의 관류상태가 좋을수록, 초기 치료에 대한 시력호전 정도가 높을수록 좋은 예후를 보인다고 하였다. Ach et al²⁴은 망막중심정맥폐쇄에서는 환자의 나이가 젊고 중심망막의 두께가 얇을수록 예후가 좋았으나, 망막분지정맥폐쇄에서는 특별한 예후인자를 발견할 수 없었다고 보고하였다. Hoeh et al¹⁶과 Kondo et al¹⁷도 연령이 낮고 초기치료 반응이 좋을수록 최종 시력이 좋았음을 보고한 바 있다. 본 연구에서도 초기치료에 대한 반응 및 연령과 최종시력의 호전 정도를 비교해 본 결과 초기 치료에 대한 반응이 좋을수록 술 전에 비해 최종시력의 호전 정도가 높아 이전의 연구결과와 일치하는 모습을 보였다.^{16-18,23}

하지만 연령 및 술 전 형광안저혈관조영술상 황반부 관류상태와 최종시력호전 정도와는 연관성을 찾을 수 없었다.

또한, 주사치료의 예후를 재주사율이라는 지표를 통해 분석해보았다. 그 결과 환자의 연령과 재주사율에서 망막분지정맥폐쇄인 경우는 연령이 높을수록 재주사율이 더 높은

것으로 나타났으며 이는 고령이 망막분지정맥폐쇄의 위험인자인 것과도 연관이 있을 것으로 보인다. 또한 처음 증상이 발생하였을 때부터 주사치료를 시작할 때까지의 기간이 짧을수록, 초진 시력이 좋을수록 재주사 횟수가 감소하는 결과를 보였으나 각각 상관계수가 0.323, 0.108로 통계학적 의미는 없었다. 망막분지정맥폐쇄와 망막중심정맥폐쇄로 분류하여 분석해 보았을 때는 망막중심정맥폐쇄의 경우 증상발생 후부터 주사치료를 시작할 때까지의 기간이 짧을수록 재주사 횟수가 유의한 결과를 보여 망막중심정맥폐쇄에서는 주사치료를 일찍 치료하는 것이 재주사의 횟수를 줄일 수 있을 것으로 보인다. 하지만 대상 환자 수가 적어 상관관계 분석에 한계가 있으며 추후에 대상 수를 늘려 분석할 필요가 있다.

Otani et al²⁵은 당뇨황반부종을 빛간섭단층촬영 소견을 바탕으로 Diffuse retinal thickness, 낭포황반부종, 장액망막박리의 3가지 유형으로 구분을 하였으며 각 유형별로 유리체내 베바시주맙 주입술에 따른 결과도 최근 국내에 보고가 되고 있다.³¹ 당뇨황반부종과 망막정맥폐쇄에서의 황반부종은 같은 황반부종이지만 발생기전에 있어서 약간의 차이가 있다. 즉, 당뇨황반부종에서는 미세혈관폐쇄, 모세혈관 확장증, 미세동맥류 등의 혈관변화가 서서히 일어나면서 혈액망막투과장벽의 손상이 주된 기전이지만 망막정맥폐쇄에서는 폐쇄정맥의 배출장애로 인한 망막 모세혈관압의 증가, 동정맥의 용적 부조화에 대한 망막혈관의 자동조절 반응, 초기 허혈에 의한 신경조직의 손상으로 세포내외에 고장성 환경 조성에 따른 부종과 이차적인 혈관 내 단백질 누출에 의한 과 투과성 부종 등의 혈역동학적인 변화가 주된 기전으로 생각되고 있다.³²⁻³⁴ 하지만 망막의 형태학적인 변화는 두 질환에서 비슷한 모습을 보이므로 본 연구에서는 당뇨황반부종의 분류법을 따라 망막정맥폐쇄의 황반부종을 분류하였다.

낭포황반부종이나 장액망막박리에서 증상 발생 시부터 주사치료까지의 기간에 차이는 보이지 않았으며 평균 추적관찰기간도 비슷했다. 초기시력은 장액망막박리에서 약간 좋았으나 통계학적 유의성은 없었으며 최종시력호전정도도 거의 유사했다. 하지만 재주사율이나 평균 재주사횟수에서 장액망막박리가 낭포황반부종에 비해서 더 높은 결과를 보였다. 특히 망막중심정맥폐쇄에서 장액망막박리양상의 황반부종을 보인 경우는 6안 모두에서 추가 주사를 필요로 하여 4안 중 2안에서만 재주사를 시행받은 낭포황반부종에 비해 재주사율이 유의하게 높았으며 망막분지정맥폐쇄에서도 장액망막박리가 재주사율이 높았으나 통계적 유의성은 없었다. 즉, 대상수가 적어 한계가 있지만 망막중심정맥폐쇄에서 장액망막박리를 보이는 경우에 황반부종의 재발이

더 작음을 알 수 있었다.

낭포황반부종은 일반적으로 망막의 허혈성 변화 때 뿔러 세포의 팽창이 유발되어 뿔러세포와 주변 뉴런의 괴사가 유발되어 외망막층에 낭포를 생성하여 발생하는 것으로 알려져 있으며³⁵ 장애망막박리는 과다한 망막혈관성누출이 망막 내에서 유지되지 못하고 망막 하로 넘치고 이것이 허혈로 인해 기능이 손상된 망막색소상피에 의해 제대로 제거가 되지 않을 때 일어난다.³⁶ 따라서 망막정맥폐쇄에서 장애망막박리가 있는 경우는 그렇지 않은 경우보다 폐쇄의 정도가 더 심하고 누출도 심해³⁷ 본 연구와 같이 재주사와 횡수가 더 많았던 것으로 생각된다. 최근에 국내에 발표된 논문에서도 망막분지정맥폐쇄에서 낭포황반부종이 다른 종류의 황반부종에 비해 치료 초기에 효과적으로 반응했음을 발표한 바 있다.³⁸ Otani et al²⁵이 분류한 diffuse retinal thickening은 본 연구에서는 관찰되지 않았는데, 이는 앞서 말했듯이 발병기전이 당뇨황반부종과 다르며, 빛간섭단층촬영의 발달로 해상도가 좋아지면서 이전 기계로는 발견할 수 없었던 작은 낭포까지 발견이 되었을 가능성이 있다.

본 연구의 제한점은 후향적 연구인 관계로 증상의 호전이 없거나 악화된 경우에만 병원을 찾게 되어 표본선택 바이어스가 작용했을 가능성이 있으며 대상수가 적다는 제한점이 있다. 또한 황반부종의 종류를 분류했으나 황반부종을 정량화하지 못했다는 한계가 있다. 추후에는 대상 수를 늘리고 황반부종을 정량화한 전향적 연구가 이루어져야 할 것이다.

결론적으로 망막정맥폐쇄에서 발생한 황반부종의 유리체내 베바시주맙 주입술은 장기간 경과관찰 시에도 시력호전이 유지되는 모습을 보였으며 망막정맥폐쇄, 특히 망막중심정맥폐쇄에서 술 전 빛간섭단층촬영상 장애망막박리 소견이 보이는 경우에 재주사 가능성이 더 높아질 수 있기 때문에 이를 고려하여 치료방법을 결정하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion. The Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol 1996;114:1243-7.
- 2) 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.
- 3) Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. Am J Ophthalmol 1984;98:271-82.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Shin JH, Lee SW, Kim DK, et al. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for macular edema: long-term safety and efficacy after two years. J Korean Ophthalmol Soc 2007;48:1670-4.
- 7) Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. Ophthalmology 2002;109:920-7.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 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) 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.
- 12) Wu L, Arevalo JF, Roca JA, et al. 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.
- 13) Lee SW, Kim MS, Kim ES, et al. Long-term results of intravitreal bevacizumab injection for macular edema: retinal vein obstruction and diabetic retinopathy. J Korean Ophthalmol Soc 2009;50:211-8.
- 14) 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.
- 15) Gutierrez JC, Barquet LA, Caminal JM, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. Clin Ophthalmol 2008;2:787-91.
- 16) Hoeh AE, Ach T, Schaal KB, et al. Long-term follow-up of OCT-guided bevacizumab treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp ophthalmol 2009;247:1635-41.
- 17) Kondo M, Kondo N, Ito Y, et al. Intravitreal injection of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results after 12 months and multiple regression analysis. Retina 2009;29:1242-8.
- 18) Stahl A, Struebin I, Hansen LL, et al. Bevacizumab in central retinal vein occlusion: a retrospective analysis after 2 years of treatment. Eur J Ophthalmol 2010;20:180-5.
- 19) Gregori NZ, Rattan GH, Rosenfeld PJ, et al. Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab(Avastin) for the management of branch and hemiretinal vein occlusion. Retina 2009;29:913-25.
- 20) Gregori NZ, Gaitan J, Rosenfeld PJ, et al. Long-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab(Avastin) for the management of central retinal vein occlusion. Retina 2008;28:1325-37.
- 21) Hung KH, Lee SM, Lee SY, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema associated with perfused retinal vein occlusion. J Ocul Pharmacol Ther 2010;26:

- 85-90.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Ach T, Hoeh AE, Schaal KB, et al. Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:155-9.
- 25) Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999;127:688-93.
- 26) Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;237:1-30.
- 27) Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch ophthalmol* 1995;113:1538-44.
- 28) Duff IF, Falls HF, Linman JW. Anticoagulant therapy in occlusive vascular disease of the retina. *Ama Arch Ophthalmol* 1951;46:601-17.
- 29) Michels RG, Gass JD. The natural course of retinal branch vein obstruction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974;78:166-77.
- 30) Zhang Y, Fortune B, Atchaneeyasakul 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.
- 31) Kim SH, Park JM. Comparison of intravitreal triamcinolone versus bevacizumab in bilateral diabetic macular edema by optical coherence tomography (OCT) patterns. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010; 51:210-9.
- 32) Jalkh AE, Trempe CL. Macular edema in branch retinal vein occlusion: types and treatment. *Ophthalmic Surg* 1989;20:26-32.
- 33) Rehak J. Retinal vein occlusion. I. Pathogenesis of circulatory changes. *Cesk Oftalmol* 1993;49:145-7.
- 34) Finkelstein D. Ischemic macular edema. Recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1427-34.
- 35) Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, et al. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984;28:505-11.
- 36) Schatz H, Yannuzzi L, Stransky TJ. Retinal detachment secondary to branch vein occlusion: part 2. *Ann Ophthalmol* 1976;8:1461-71.
- 37) Lee SW, Kim HK, Kim SY. Patterns of macular edema in patients with branch retinal vein occlusion on optical coherence tomography. *J Korean Ophthalmol Soc* 2005;46:969-75.
- 38) Song YB, Park SP. Short-term effects of intravitreal bevacizumab injection and macular edema patterns in branch retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:379-85.

=ABSTRACT=

Two-Year Results of Intravitreal Bevacizumab Injection in Retinal Vein Occlusion

Young Seob Lee, MD¹, Moo Sang Kim, MD², Seung Young Yu, MD¹, Hyung Woo Kwak, MD¹

Department of Ophthalmology, Kyung Hee University School of Medicine¹, Seoul, Korea
Department of Ophthalmology, Inje University College of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: The authors evaluated the 2-year clinical results of intravitreal bevacizumab injection in retinal vein occlusion (RVO).

Methods: Thirty-two eyes of 32 patients treated with an intravitreal bevacizumab injection of 1.25 mg (0.05 ml) for RVO (branch RVO: 22 eyes, central RVO: 10 eyes), repeated 3 times at a 6-week interval and were available for a follow-up period of at least 2 years were retrospectively reviewed. Best-corrected visual acuity (BCVA) before treatment and 6, 12, and 24 months after 3 serial injections, was recorded. The optical coherence tomography (OCT) results were analyzed to identify prognostic factors for recurrent macular edema that needed reinjection.

Results: Two years after the treatment, mean BCVA was significantly improved ($p = 0.000$). Out of 32 eyes, 16 (branch RVO: 8 eyes; central RVO: 8 eyes) needed reinjection because of recurrent macular edema. In central RVO, a significantly high reinjection rate was shown in serous retinal detachment (SRD) compared with cystoid macular edema (CME) as identified in OCT findings ($p = 0.049$). Additionally, in branch RVO, a high reinjection rate was shown in SRD, although statistically not significant ($p = 0.375$).

Conclusions: In patients with RVO, a significant visual improvement was maintained for at least 2 years after intravitreal bevacizumab injection. Based on OCT results, SRD showed a high reinjection rate compared with CME in CRVO.

J Korean Ophthalmol Soc 2011;52(9):1039-1047

Key Words: Bevacizumab, Macular edema, OCT results, Retinal vein occlusion, Two-year results

Address reprint requests to **Seung Young Yu, MD**
Department of Ophthalmology, Kyung Hee University Hospital
#1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea
Tel: 82-2-958-8451, Fax: 82-2-966-7340, E-mail: syyu@khu.ac.kr