

## 출혈우세병변이 동반된 연령관련 황반변성 환자에서의 유리체강 내 라니비주맙 주입술의 효과

조운정 · 박성표

한림대학교 의과대학 강동성심병원 안과학교실

**목적:** 출혈우세병변이 있는 연령관련 황반변성에서 유리체강 내 라니비주맙 주입술의 효과를 평가하고자 한다.

**대상과 방법:** 출혈우세병변이 동반된 연령관련 황반변성으로 유리체강 내 라니비주맙 주입술을 시행한 환자들 중 추적관찰 기간이 4개월 이상인 경우를 대상으로 술 전과 술 후의 최대교정시력, 빛간섭단층촬영에서 중심황반두께, 안저촬영에서 병변 및 출혈병변 크기 변화를 비교 분석하였다.

**결과:** 총 19안 중 19안으로 평균 최대교정시력(logMAR)은 술 전  $0.62 \pm 0.39$ 에서 술 후 1개월째  $0.54 \pm 0.4$ , 2개월째  $0.42 \pm 0.4$ 로 각각 술 전보다 유의하게 호전되었다( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). 중심황반두께는 술 전과 비교하여 술 후 1, 2, 4개월까지 유의한 감소를 보였다( $p = 0.006$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). 황반하출혈도 초진 시  $2.87 \pm 2.44$  DA (disk areas)에서 치료 4개월 후  $0.9 \pm 1.28$  DA로 유의한 크기의 감소를 보였다( $p < 0.01$ ).

**결론:** 유리체강 내 라니비주맙 단독요법이 출혈우세병변이 동반된 연령관련 황반변성 환자에서 시력을 보존하는 데 유용하게 이용될 수 있다.

〈대한안과학회지 2011;52(7):838-845〉

연령관련 황반변성은 비정상적으로 발생한 병적 혈관이 맥락막으로부터 유래하여 감각신경망막을 해부학적 기능적으로 파괴함으로써 발생한다.<sup>1</sup> 황반하출혈은 연령관련 황반변성에 의하여 이차적으로 발생할 수 있으며 시력 예후는 좋지 않은 것으로 알려져 있다.<sup>2-4</sup> 출혈로 인해 황반 아래쪽에 혈액이 고이게 되면 여러 기전으로 망막 기능을 방해하게 된다. 혈액성분으로부터 유리된 철분, 피브린, 헤모시더린 등의 물질은 망막순환 및 맥락막 모세혈관에 직접적인 독성을 나타내며 황반하 혈전으로 인한 망막외층의 수축으로 광수용체의 비가역적 손상이 유발될 수 있다.<sup>5-7</sup> 또한 출혈이 두껍게 발생한 경우 망막과 맥락막 모세혈관 사이의 영양분 및 산소, 대사물의 교환을 방해하게 된다.<sup>8</sup>

연령관련 황반변성 병변의 50% 이상을 출혈이 차지하는 출혈우세병변은 현재까지 시행되었던 광역학요법<sup>9</sup> 및 유리체강 내 항혈관내피생성인자 주입술(MARINA<sup>10</sup>, ANCHOR<sup>11</sup> trials) 등의 임상시험에서 제외되었다. 이는 출혈 병변으로 인한 망막 손상 및 출혈 병변 자체로 인해 시력 예후가 다

른 환자들과 다를 수 있기 때문이다.

출혈우세병변에 대하여 다양한 방법의 치료적 접근이 시도되었으나 효과적인 치료법에 대하여 확실하게 알려진 바는 없었다. 수술적 방법으로 유리체절제술과 망막 내 조직형 플라스미노겐 활성화제(tPA) 주입술<sup>12-14</sup>이 이용되었고 덜 침습적인 방법으로 유리체강 내 tPA와 가스 주입술을 시행하는 치료법이 연구되었다.<sup>15</sup> 하지만 기저의 신생혈관 병변의 진행으로 인하여 수술적 치료 후 기능적 회복 및 시력 예후가 종종 좋지 않음이 발표되었으며<sup>16</sup> 이런 수술적 치료가 치료 없이 관찰하는 것과 비교하였을 때 우위를 차지한다는 명확한 보고는 없었다.

최근 삼출성 연령관련 황반변성에 대하여 혈관내피생성인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)를 목표로 한 치료법이 연구되어 왔으며 Bevacizumab (Avastin®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA) 및 Ranibizumab (Lucentis®, Genentech) 등의 혈관내피성장인자에 대한 단일 클론 항체로 유리체강 내 주입법으로 연령관련 황반변성의 치료에 좋은 결과가 보고된 바 있다.<sup>10,17</sup> 또한 신생혈관성 연령관련 황반변성과 동반된 출혈우세병변에 대해 유리체강 내 bevacizumab 치료로 시력의 유지 및 해부학적 호전을 보인 연구가 발표되었다.<sup>18</sup> 이에 저자들은 황반하출혈이 동반된 연령관련 황반변성 환자에서 ranibizumab을 사용하여 치료한 환자들의 경과 및 치료 효

■ 접수 일: 2010년 9월 2일 ■ 심사통과일: 2011년 2월 5일  
■ 게재허가일: 2011년 4월 27일

■ 책임저자: 박 성 표

서울시 강동구 성내길 150  
한림대학교강동성심병원 안과  
Tel: 02-2224-2274, Fax: 02-470-2088  
E-mail: sungpyo@hanafos.com

과에 대해 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

2009년 3월부터 2010년 7월까지 본원 안과에서 연령관련 황반변성과 출혈우세병변이 동반되었던 환자에서 유리체강 내 ranibizumab 주입술 시행 후 최소 4개월 이상 경과 관찰이 가능했던 19명 19안을 대상으로 의무기록 조사를 통해 후향적 조사를 시행하였다. 대상 환자는 50세 이상의 성인으로 안저검사를 통한 황반하출혈의 확인과 형광안저혈관조영술을 통하여 출혈로 인한 형광차단 및 연령관련 황반변성에 동반된 활동적인 신생혈관을 보였던 환자를 선정하였으며 황반하출혈의 크기는 병변 크기의 50% 이상을 차지하는 경우를 대상으로 하였다. 당뇨망막병증이나 망막정맥폐쇄 등 시력에 영향을 줄 수 있는 다른 망막질환이 동반된 환자나 유리체강 내 ranibizumab 주입술 이전에 광역학 치료를 받은 환자들은 연구대상에서 제외하였다.

모든 환자에서 수술 전에 굴절검사 및 최대교정시력 측정, 안압검사, 세극등현미경검사, 빛간섭단층촬영, 형광안저촬영을 시행하였으며 안저촬영 및 형광안저촬영 사진을 이용하여 신생혈관 병변 및 출혈 병변의 크기를 측정하였다.<sup>19</sup> 빛간섭단층촬영은 Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec inc., Dublin, CA, USA)의 fast macular scan mode로 중심소와를 중심으로 직경 6 mm 길이의 황반부 단면상을 얻은 후 직경 1.0 mm 이내의 망막 두께의 평균치로 중심황반부 두께를 구하였다.

수술은 동일한 술자에 의하여 시행되었으며 수술실에서 무균 방법(aseptic technique)으로 다음과 같이 시행하였다. 프로파라케인(Proparacaine, Alcaine®, Alcon)으로 점안마취 후 5% 포비돈 요오다인(Povidone iodine)으로 결막낭 및 눈꺼풀주위를 소독한 후 30게이지 주사바늘을 이용하여 각막윤부에서 3.0 mm (인공수정체안) 또는 3.5 mm (유수정체안) 되는 지점에 섬모체 평면부를 통하여 유

리체강으로 ranibizumab (0.05 ml, 0.5 mg)을 주입하였다. 치료는 알려져 있는 기준<sup>19</sup>에 따라 3달 동안 1달 간격으로 연속적인 유리체강 내 ranibizumab 주입을 시행하였으며 그 후 1달 간격으로 추적 관찰하여 관찰 도중 시력검사상 시력저하, 빛간섭단층촬영상 황반부 두께 증가, 형광안저촬영에서 신생혈관부위의 누출 증가, 안저검사상 새로운 출혈 및 망막하액의 발생 시 유리체강 내 주입술을 다시 시행하였다.

시술 후 매달 정기적으로 최대교정시력, 세극등현미경검사, 안저촬영, 빛간섭단층촬영을 시행하여 치료 효과를 판단하였으며 병변 및 출혈부위의 크기를 측정하였다.

최대교정시력은 통계적 분석을 위하여 logMAR (logarithm of the minimal angle of resolution) scale로 전환하였고, 시력변화 및 빛간섭단층촬영상 중심망막두께, 병변 및 출혈병변의 크기 변화를 분석하였다. 통계 분석은 SPSS Version 12 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였으며 모든 결과는  $p$ -value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

대상 환자 19명 19안의 평균 연령은  $67.63 \pm 11.45$ 세 (범위: 52-91세)였으며 평균 추적관찰 기간은  $9.1 \pm 4.2$ 개월(범위: 4-16개월)이었다. 주입술 전 대상안의 평균 최대교정시력은  $0.62 \pm 0.39$  logMAR였으며 평균 황반부 두께는  $335.74 \pm 111.22$   $\mu$ m였다(Table 1, 2).

술 후 1개월, 2개월째의 평균시력은  $0.54 \pm 0.4$ ,  $0.42 \pm 0.4$  logMAR로 각각 술 전보다 통계적으로 유의하게 향상되었다( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ) (Fig. 1). 4개월째의 평균시력은  $0.54 \pm 0.43$  logMAR로 술 전보다 통계적으로 유의한 시력호전을 보이지는 않았으나( $p = 0.22$ ) logMAR 시력으로 초기와 비교하여 0.2 이상 감소하여 시력의 향상이 있었던 경우가 7안(37%), 유지되거나  $\pm 0.2$  미만의 차이가 있

Table 1. Characteristics of study subjects

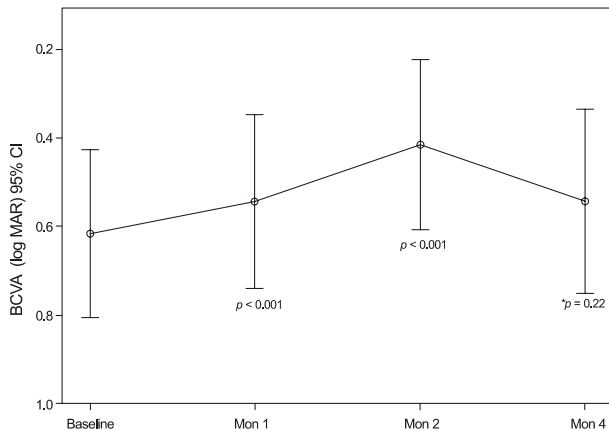
Characteristics	Value
Number of eyes (patients)	19 (19)
Age (mean $\pm$ SD*, yr)	$67.63 \pm 11.45$
Sex (M:F)	13:6
Symptom duration (mean $\pm$ SD, day)	$37.58 \pm 33.67$
Number of injection (mean $\pm$ SD)	$3.53 \pm 0.7$
Baseline mean BCVA (mean $\pm$ SD, log MAR <sup>†</sup> )	$0.62 \pm 0.39$
Baseline mean central foveal thickness (mean $\pm$ SD, $\mu$ m)	$335.74 \pm 111.22$
Baseline mean lesion area (mean $\pm$ SD, DA <sup>‡</sup> )	$4.12 \pm 3.18$
Baseline mean hemorrhage area (mean $\pm$ SD, DA)	$2.87 \pm 2.44$
Mean time for the hemorrhage clear (mon [range])	4.1 (3-8)

\*SD = standard deviation; <sup>†</sup>log MAR = logarithm of the minimum angle of resolution; <sup>‡</sup>DA = disk areas.

었던 경우가 10안(53%), 0.2 이상 증가하여 시력의 감소가 있었던 경우가 2안(10%)에서 있었다.

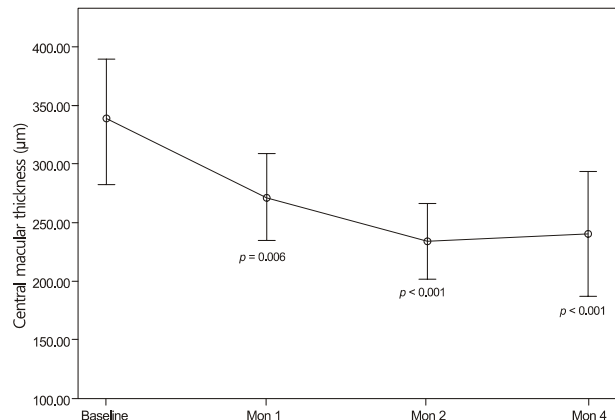
6개월까지 관찰하였던 14명의 환자들에서는 시력의 향상이 있었던 경우가 5안(36%), 유지된 경우가 7안(50%), 감소된 경우가 2안(14%)이었으며 12개월째의 10명의 환자에서는 각각 4안(40%), 5안(50%), 1안(10%)이었다 (Table 3).

중심황반두께는 술 후 1개월, 2개월, 4개월째에  $271.42$



**Figure 1.** Changes in best corrected visual acuity (BCVA) after intravitreal ranibizumab injection. Best corrected visual acuity improved at 1 month from baseline, a difference that was statistically significant ( $p < 0.001$ ), this level of BCVA was maintained throughout 2 months. \*Not significant differences.

$\pm 76.9 \mu\text{m}$ ,  $233.16 \pm 65.01 \mu\text{m}$ ,  $241.42 \pm 107.55 \mu\text{m}$ 로 각각 술 전보다 통계학적으로 유의하게 감소하였다( $p=0.006$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ) (Fig. 2). 첫번째 ranibizumab 주입술과 시행 1달 뒤(2개월째) 사이에도 통계적으로 유의한 중심황반두께를 보였으나( $p=0.001$ ), 두번째 ranibizumab 주입술과 그 2개월 뒤(4개월째) 사이에는 통계적으로 유의한 추가적인 감소를 보이지는 않았다( $p=0.59$ ).



**Figure 2.** Changes in central macular thickness with OCT during follow-up after intravitreal ranibizumab injection. The foveal thickness improved after 1 month, the mean central macular thickness measurements decreased from  $335.74 \pm 111.22 \mu\text{m}$  to  $271.42 \pm 76.9 \mu\text{m}$  ( $p = 0.006$ ) and this overall improvement continued throughout 4 month follow-up.

**Table 2.** Patients' characteristics at Baseline, 1, 2 and 4 months

Pt No	Age (yr)	Sex	Follow-up months	BCVA* (log MAR <sup>†</sup> )				Baseline Lesion area (DA <sup>§</sup> )	Total area of hemorrhage (DA)	CMT <sup>‡</sup> (μm)			
				Baseline	Month 1	Month 2	Month 4			Baseline	Month 1	Month 2	Month 4
1	76	F	13	1.3	1.3	0.8	0.9	10.4	8.6	450	271	221	312
2	54	M	12	0.4	0.4	0.3	1.1	6.6	5.9	318	360	230	266
3	67	M	12	0.3	0.2	0.2	0.3	1.3	0.7	287	328	291	245
4	76	M	14	0.3	0.3	0.2	0.3	1.4	1.2	288	205	189	170
5	67	F	6	0.3	0.2	0.1	0.2	1.5	0.8	251	317	267	231
6	52	M	4	0.4	0.3	0.2	0.3	1.5	0.8	282	189	186	210
7	90	F	4	0.3	0.2	0.3	0.3	3.4	2.6	225	226	169	154
8	60	M	6	0.6	0.4	0.3	0.9	3.0	2.1	333	278	162	210
9	57	M	12	0.5	0.5	0.2	0.1	2.5	1.9	388	227	170	184
10	73	F	4	0.4	0.3	0.2	0.2	2.6	2.0	401	213	204	165
11	57	F	4	0.5	0.4	0.2	0.2	2.2	1.5	326	324	269	185
12	66	M	12	0.4	0.4	0.2	0.2	5.7	2.1	271	280	247	173
13	57	M	13	0.3	0.2	0.1	0.2	2.0	0.9	186	185	166	159
14	91	M	16	1.4	1.4	1.4	1.4	1.3	0.8	214	208	215	174
15	75	M	12	0.5	0.4	0.2	0.2	5.1	4.0	460	214	227	316
16	50	M	12	1.1	0.9	0.9	1.1	11.0	8.4	670	507	439	620
17	71	M	6	0.5	0.4	0.3	0.5	9.8	4.3	407	294	298	332
18	53	M	4	0.8	0.8	0.5	0.6	4.2	4.0	299	244	230	225
19	73	F	6	1.4	1.3	1.3	1.3	2.8	1.9	323	287	250	230

\*BCVA = best corrected visual acuity; <sup>†</sup>log MAR = logarithm of the minimum angle of resolution; <sup>‡</sup>CMT = central macular thickness; <sup>§</sup>DA = disk areas.

Table 3. BCVA analysis by subgroups

	4th month (n = 19)		6th month (n = 14)		12th month (n = 10)	
	No. eyes	%	No. eyes	%	No. eyes	%
Decreased two or more log MAR <sup>†</sup> lines of BCVA*	7	37	5	36	4	40
Remained stable	10	53	7	50	5	50
Improved two or more log MAR lines of BCVA	2	10	2	14	1	10

\*BCVA = best corrected visual acuity; <sup>†</sup>log MAR = logarithm of the minimum angle of resolution.

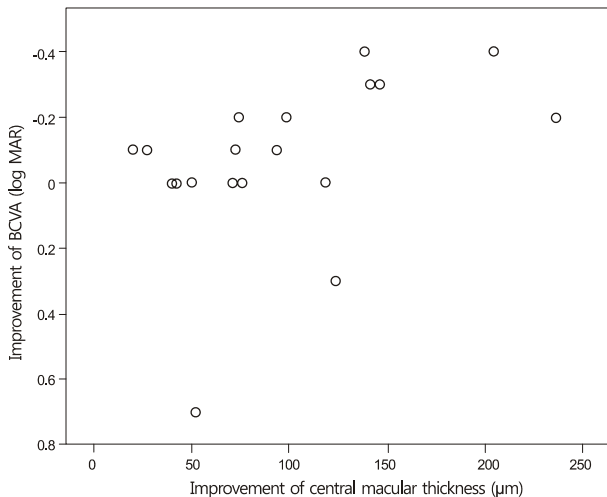


Figure 3. Correlation analysis between the decrease of central macular thickness and the improvement of best-corrected visual acuity (BCVA) four months after initial treatment (Pearson correlation,  $r = 0.45$ ;  $p = 0.055$ ).

증상 발생부터 시술까지의 기간은 평균  $37.58 \pm 33.67$  일이었으며 총 환자 중 13명이 증상이 시작된 지 2주 이상의 기간이 지난 후 병원에 내원하여 치료를 받았다. 시술 후 4개월까지의 경과관찰 기간 동안 증상 발생시간으로부터 시술까지의 기간이 2주 이상이었던 환자들과 2주 이하였던 환자들 사이에서의 시력 변화는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며( $p=0.65$ ) 중심황반두께의 변화도 유의한 차이를 나타내지 않았다( $p=0.98$ ).

4개월까지의 경과관찰 동안 중심황반두께가 감소할수록 최대교정시력이 호전되는 양상을 보였으나 통계학적으로는 유의하지 않았다( $r=0.45$ ,  $p=0.055$ ) (Fig. 3).

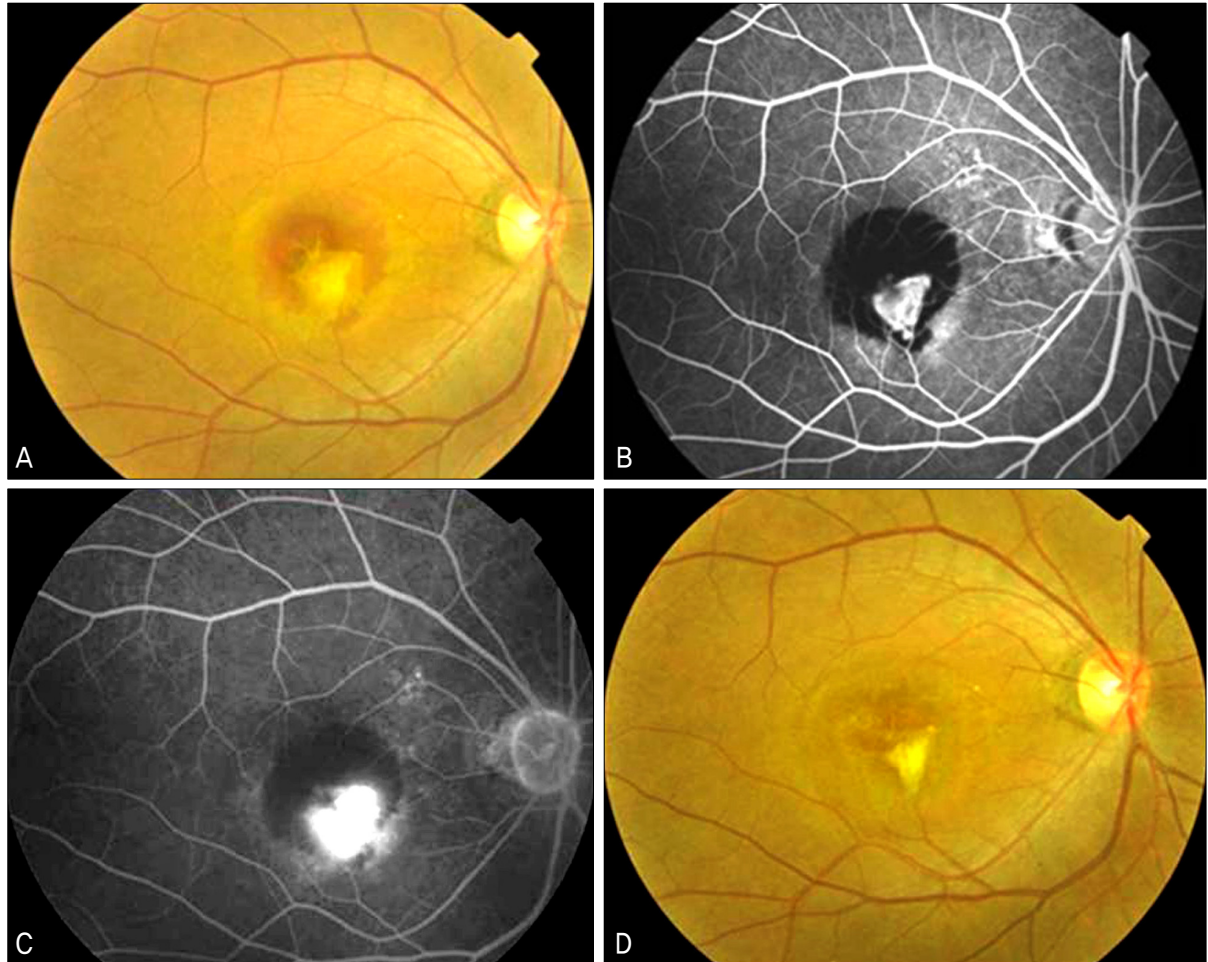
초진 당시의 출혈병변의 크기는  $2.87 \pm 2.44$  DA (범위: 0.7–8.6 DA)였으며 치료 4개월 후  $0.9 \pm 1.28$  DA로 유의한 크기의 감소를 보였다( $p<0.01$ , Fig. 4).

경과관찰 기간 동안 대상 환자들의 총 유리체강 내 주사 횟수는  $3.5 \pm 0.7$ 회였으며 최대 5회의 주사를 시행 받았다. 19명의 환자 중 유리체강 내 ranibizumab 주입술 후 안압 상승을 보인 환자는 없었으며, 안내염이 발생한 경우도 없었다. 1안에서 5개월째에 유리체 출혈이 발생하였으나 수술적인 치료 없이 3개월 후 흡수되었다.

## 고 찰

연령관련 황반변성은 서양의 노년층에서 심각한 실명을 일으킬 수 있는 원인 중 하나인 질병으로 알려져 있으나 그 원인은 아직까지 명확하게 밝혀져 있지 않다.<sup>20</sup> 시력저하는 황반하에 발생하는 맥락막 신생혈관으로 인한 황반하출혈과 혈관에서 누출되는 삼출액이 원인이 되는 것으로 알려져 있다.<sup>21</sup> 현재 이런 신생혈관의 발생과 혈관에서의 누출을 발생시키는 원인으로 혈관내피성장인자(VEGF)에 대해 연구되고 있다.<sup>22</sup>

최근 미국 식약청(Food and Drug Administration, FDA)의 공인을 받아 사용되고 있는 ranibizumab은 혈관내피성장인자(VEGF-A)에 결합하여 반응을 중화하는 재조합형, 인간 단클론성 항체 항원결합분절(Fab)로 연령관련 황반변성에 대해 사용되어 치료에 효과적임이 발표되었다.<sup>11,23</sup> Minimally Classic/Occult Trial of The Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in The Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (MARINA) 연구결과에 따르면 연령관련 황반변성과 관련된 맥락막신생혈관 치료에서 유리체강 내 ranibizumab을 주입하여 12개월 뒤 95%의 환자에서 ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) 시력표에서 15글자 미만의 시력소실을 보였다고 하였고, ranibizumab 0.3 mg으로 치료한 군에서는 25%에서 15글자 이상의 시력호전이 관찰되고, 0.5 mg으로 치료한 군에서는 34%에서 15글자 이상의 시력호전이 관찰되었음을 보고하였다.<sup>10</sup> Anti-VEGF Antibody for The Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (ANCHOR) 연구에서도 ranibizumab 치료 후 12개월째에 유사한 결과를 보고하였다.<sup>11</sup> 그러나 황반하출혈이 총 병변의 50% 이상인 출혈우세병변이 있는 환자들은 이러한 ranibizumab의 3상 임상실험 대상군에 포함되지 않아<sup>10,11</sup> 출혈우세병변에 대한 ranibizumab의 효과에 대한 임상시험 자료가 밝혀진 바 없으나 여러 연구자에 의해 복합치료 및 ranibizumab 단독치료가 효과적이었다는 연구 결과가 있어<sup>18,24,25</sup> 본 저자들은 연령관련 황반변성에 합병된 출혈우세병변에 대해 ranibizumab의 유리체강 내 주사법 단독치료법의 효과 및 안전성



**Figure 4.** The fundus photographs (A, D), fluorescein angiographs (B, C) of patient 18. (A) Baseline fundus photograph showed submacular hemorrhage. (B, C) Early and late phase fluorescein angiography at baseline. Blocked fluorescence is seen around the hyperfluorescence. (D) Fundus photograph at 4 months after treatment showed resolution of hemorrhage.

에 대하여 알아보고자 하였다.

본 연구에서 첫 시술 후 4개월간의 경과 관찰 기간 동안 7안(37%)에서 logMAR 0.2 이상의 시력 호전이 있었으며 2안(10%)에서 0.2 이상 시력감소를 보였다. 19명의 환자 중 12개월 후까지 관찰이 가능하였던 총 10안의 환자 중 4안(40%)에서 logMAR 0.2 이상의 시력 호전과 1안(10%)에서 시력 감소를 관찰할 수 있었다.

연령관련 황반변성으로 인하여 발생한 출혈우세병변의 자연 경과에 대해 발표된 자료<sup>26</sup>에 의하면 출혈 병변이 흡수되는 기간은 평균 6개월이라고 하였다. 저자들의 연구에서 출혈 병변이 흡수되는 기간은 평균 4.1개월이었다. 출혈 우세병변의 자연 경과에 대해 발표한 다른 연구에서는 12개월간의 경과 관찰 동안 19%의 환자에서 Snellen 시력으로 2줄 이상의 시력 호전을 보인 결과를 발표하였다.<sup>27</sup> 본 연구에서는 모든 환자에서 12개월까지의 경과 관찰이 가능하지 않았지만 12개월까지 경과관찰이 가능하였던 환자 중

40%에서 시력 호전을 보이는 결과를 얻었다. 타 연구에서 이용하였던 Snellen 시력표의 1줄의 차이는 logMAR 0.1의 차이를 나타내기 때문에 이것을 감안하여 비교하여야 하며 타 연구와의 결과를 비교하였을 때 각각의 변수 및 연구 디자인이 다르기에 직접적인 비교를 시행하기는 어려우나 ranibizumab 주입술은 출혈우세병변이 있는 연령관련 황반변성 환자들에게 1년까지의 경과에서 치료 없이 경과 관찰만 하는 것과 비교하여 시력보존에 효과가 있음을 알 수 있다.

빛간섭단층촬영상의 중심황반두께는 미세한 황반부의 변화를 감지할 수 있는 검사법으로 재발적인 황반부 맥락막 신생혈관의 초기 변화 및 망막하액의 증가를 조기에 발견할 수 있기 때문에 ranibizumab 주입술의 재치료의 기준으로도 이용되었다.<sup>19</sup> 저자들의 연구에서 중심황반두께는 술 후 4개월까지 의미 있게 감소하였으며 두께의 감소 정도와 시력 호전의 정도는 양의 상관관계를 보였다. 대상안 수가 부족하여 통계적으로 유의한 결과를 보이지는 않았으나



본 연구 결과를 미루어 볼 때 유리체강 내 ranibizumab 주입술은 황반부 병변의 해부학적 호전과 함께 시력의 호전을 얻을 수 있을 것이라 예측해 볼 수 있다.

Ranibizumab 이전에 이용되었던 Anti-VEGF 제제인 bevacizumab을 이용하여 출혈우세병변을 치료하였던 연구도 발표되었다.<sup>18</sup> 유리체강 내 bevacizumab 주입술 후 12개월간의 12명의 환자들 중 3명(25%)에서 Snellen 시력표상 1줄 이상의 시력 호전이 있었고 7명(58%)에서 시력 악화를 보였다고 보고하였다. 저자들의 연구에서 ranibizumab 주입술 후 12개월간 40%의 환자에서 시력 호전을 보인 결과를 얻은 것은 ranibizumab이 기존에 연구되었던 bevacizumab보다 분자량이 작고 투과성이 좋기에 출혈병변 부위를 통과해 기저의 맥락막 신생혈관에 직접적으로 작용하여 출혈 및 누출을 일으키는 병인을 호전시키기 때문이라고 생각한다.

또한 안전성에 있어서도 다른 수술적 치료와 비교하여 합병증 발생이 적게 나타났다. 총 관찰 기간 동안 1명(5%)에서 유리체 출혈이 발생하였으나 3개월 후 자연적으로 흡수되었으며 이는 유리체절제술 및 tPA, 가스 주입술과 bevacizumab 주입술을 동시에 시행하였던 연구에서 유리체 출혈이 20% 발생하였던 것보다 적은 발생률을 보였다. 또한 타 연구에서 수술적 치료 후 발생하였던 망막박리나 망막색소상피층의 찢김 등의 합병증은 관찰 기간 동안 발생하지 않아<sup>27,28</sup> 타 치료와 비교하여 좀 더 안전한 결과를 나타내었다.

본 연구는 후향적 연구방법이었다는 점과 연구 대상자가 수가 적었다는 점 등에서 한계점이 있다. 또한 대상자 선정에서 인도시아닌 형광 안저혈관조영술을 시행하지 못한 환자가 있어 결절맥락막 혈관병증이 동반된 환자가 포함되어 있을 가능성이 있다. 결절맥락막 혈관병증은 연령관련 황반변성의 다른 한 변형일 수 있다고 알려져 있으며<sup>29</sup> 최근 결절맥락막 혈관병증 환자에서 연령관련 황반변성 환자와 비교하여 방수의 혈관내피성장인자(VEGF)가 높은 농도로 확인되었고<sup>30</sup> 조직학적 검사상의 연관성도 제시되어<sup>31</sup> 라니비주맙 주입술에 효과적인 반응을 보였다는 보고가 있었다.<sup>32</sup> 그렇지만 결절맥락막 혈관병증은 연령관련 황반변성과 비교하여 임상결과와 치료 반응 등에서 차이가 발생할 수 있기에<sup>33</sup> 출혈우세병변이 있는 연령관련 황반변성 환자에 라니비주맙 치료에 대한 대상자 선정에서 인도시아닌 형광 안저혈관조영술로 결절맥락막 혈관병증을 감별해 주는 것이 필요하였을 것으로 생각한다.

저자들은 출혈우세병변이 합병된 연령관련 황반변성 환자에서 ranibizumab 주입술 후 출혈우세병변의 자연 경과 및 타 치료 방법과 비교해 병변의 구조적인 호전과 시력적

인 면에서의 기능적 회복을 얻는 것을 확인할 수 있었으며 다른 수술적 치료와 비교하여 술 후 치명적인 합병증이 발생하지 않았음을 확인하였다. 결론적으로 타 수술적인 치료법을 시행하기 어려운 상황 및 수술적인 치료에 어려움이 있는 환자에 있어서 유리체강 내 ranibizumab 주입술 단독 요법만으로도 시력 및 병변의 안정화를 얻을 수 있었고 안전성 및 효용에 있어서 유용할 것으로 생각한다. 또한 그 외의 수술적 치료와 병합하여 시행하였을 때 더 나은 결과를 얻을 수 있으리라 기대할 수 있을 것이다. 본 연구의 결과로 연령관련 황반변성과 동반된 출혈우세병변에 대해 ranibizumab 단독 주입술만으로도 구조적, 기능적 개선을 줄 수 있다는 것을 확인한 점에서 의의가 있으며 향후 더 많은 수의 대상 환자를 대상으로 대조군을 포함한 장기적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## 참고문헌

- 1) Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.
- 2) Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS, Bressler NM. Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* 1996;16:183-9.
- 3) Bennett SR, Folk JC, Blodi CF, Klugman M. Factors prognostic of visual outcome in patients with subretinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1990;109:33-7.
- 4) Berrocal MH, Lewis ML, Flynn HW Jr. Variations in the clinical course of submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1996;122:486-93.
- 5) Sanders D, Peyman GA, Fishman G, et al. The toxicity of intravitreal whole blood and hemoglobin. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1975;197:255-67.
- 6) Toth CA, Morse LS, Hjelmeland LM, Landers MB 3rd. Fibrin directs early retinal damage after experimental subretinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 1991;109:723-9.
- 7) Glatt H, Machemer R. Experimental subretinal hemorrhage in rabbits. *Am J Ophthalmol* 1982;94:762-73.
- 8) Hewitt AT, Adler R. The retinal pigment epithelium and interphotoreceptor matrix: structure and specialized functions. In: Ryan SJ, ed. *Retina*. St. Louise: CV Mosby, 1994; v. 1. 58-71.
- 9) Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-45.
- 10) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
- 11) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.

- 12) Lewis H. Intraoperative fibrinolysis of submacular hemorrhage with tissue plasminogen activator and surgical drainage. *Am J Ophthalmol* 1994;118:559-68.
- 13) Lim JI, Drews-Botsch C, Sternberg P Jr, et al. Submacular hemorrhage removal. *Ophthalmology* 1995;102:1393-9.
- 14) Ibanez HE, Williams DF, Thomas MA, et al. Surgical management of submacular hemorrhage. A series of 47 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 1995;113:62-9.
- 15) Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology* 1999;106:1900-6; discussion 1906-7.
- 16) Lincoff H, Kreissig I. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator and gas in subretinal hemorrhage caused by age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21:191.
- 17) Cleary CA, Jungkim S, Ravikumar K, et al. Intravitreal bevacizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration, 6- and 9-month results. *Eye* 2008;22:82-6.
- 18) Stifter E, Michels S, Prager F, et al. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration with large submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 2007;144:886-92.
- 19) Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-83.
- 20) Brown MM, Brown GC, Sharma S, et al. The burden of age-related macular degeneration: a value-based analysis. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:257-66.
- 21) Schouten JS, La Heij EC, Webers CA, et al. A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1-11.
- 22) Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997;81:154-62.
- 23) Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19:361-72.
- 24) Sacu S, Stifter E, Vécsei-Marlovits PV, et al. Management of extensive subfoveal haemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration. *Eye* 2009;23:1404-10.
- 25) Meyer CH, Scholl HP, Eter N, et al. Combined treatment of acute subretinal haemorrhages with intravitreal recombinant tissue plasminogen activator, expansile gas and bevacizumab: a retrospective pilot study. *Acta Ophthalmol* 2008;86:490-4.
- 26) Scupola A, Coscas G, Soubrane G, Balestrazzi E. Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999;213:97-102.
- 27) Bressler NM, Bressler SB, Childs AL, et al. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 13. *Ophthalmology* 2004;111:1993-2006.
- 28) Arias L, Monés J. Transconjunctival sutureless vitrectomy with tissue plasminogen activator, gas and intravitreal bevacizumab in the management of predominantly hemorrhagic age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2010;4:67-72.
- 29) Rosa RH Jr, Davis JL, Eifrig CW. Clinicopathologic reports, case reports, and small case series: clinicopathologic correlation of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol* 2002;120:502-8.
- 30) Tong JP, Chan WM, Liu DT, et al. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;141:456-62.
- 31) Matsuoka M, Ogata N, Otsuji T, et al. Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2004;88:809-15.
- 32) Hikichi T, Ohtsuka H, Higuchi M, et al. Improvement of angiographic findings of polypoidal choroidal vasculopathy after intravitreal injection of ranibizumab monthly for 3 months. *Am J Ophthalmol* 2010;150:674-82.
- 33) Uyama M, Wada M, Nagai Y, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. *Am J Ophthalmol* 2002;133:639-48.

=ABSTRACT=

## Intravitreal Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration with a Predominantly Hemorrhagic Lesion

Yoon Jung Cho, MD, Sung Pyo Park, MD, PhD

*Department of Ophthalmology, Kang Dong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Purpose:** To report the efficacy and safety of intravitreal ranibizumab monotherapy in patients with age-related macular degeneration with a predominantly hemorrhagic lesion.

**Methods:** Nineteen eyes of 19 patients with submacular hemorrhage involving the fovea were treated with intravitreal ranibizumab (0.5 mg/0.05 ml) injections as needed. All patients completed at least 4 months of follow-up. Ophthalmologic examinations, fluorescence angiographic evaluations, optical coherence tomography (OCT) examination, and hemorrhage size were analyzed before the injections, and at 1, 2, 4, 6, and 12 months follow-up.

**Results:** The average VA and mean central retinal thickness (CRT) before ranibizumab treatment were  $0.62 \pm 0.39$  log MAR and  $335.76 \pm 111.22$   $\mu$ m, respectively. Additionally, the VA and CRT four months after the initial injections were  $0.54 \pm 0.43$  log MAR and  $241.42 \pm 107.55$   $\mu$ m, respectively. The mean size of the hemorrhage was significantly reduced from  $2.87 \pm 2.44$  DA (disk areas) at baseline to  $0.9 \pm 1.28$  DA at four month follow up.

**Conclusions:** Intravitreal injection of ranibizumab is an effective treatment option for patients with age-related macular degeneration with a predominantly hemorrhagic lesion.

J Korean Ophthalmol Soc 2011;52(7):838-845

**Key Words:** Age-related macular degeneration, Predominantly hemorrhagic lesion, Ranibizumab

---

Address reprint requests to **Sung Pyo Park, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, Kangdong Sacred Heart Hospital  
#150 Seongnae-gil, Gangdong-gu, Seoul 134-701, Korea  
Tel: 82-2-2224-2274, Fax: 82-2-470-2088, E-mail: sungpyo@hanafos.com