

망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 유리체강내 베바시주입 주입술의 장기효과

송인제 · 김현웅 · 윤일한

인제대학교 의과대학 부산백병원 안과학교실

목적: 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 유리체강내 베바시주입 주입술의 장기효과를 알아보았다.

대상과 방법: 시력 20/40 (logMAR 0.3) 이하이며 황반두께가 250 μm 이상으로 유리체강내 베바시주입 주입술을 시행 후 12개월 이상 경과관찰 하였던 47명 47안을 대상으로, 1회 주입 후 황반부종이 호전된 군, 지속된 군, 호전 후 재발한 군으로 나누어 12개월째 치료 전, 후 시력 및 황반두께를 비교하였다.

결과: 술 후 시력은 1회 주입 후 황반부종이 호전된 군 0.50 (\pm 0.30), 황반부종이 재발한 군에서 0.76 (\pm 0.51) 황반부종이 지속된 군에서 0.55 (\pm 0.35) logMAR unit으로 3군 모두 술 전 (0.96 \pm 0.32, 1.13 \pm 0.42, 0.85 \pm 0.24)에 비해 유의하게 호전되었으며, 중심 황반두께 또한 술 전 510.84 (\pm 171.07), 538.5 (\pm 216.87), 522.6 (\pm 101.82) μm 에서 술 후 211.58 (\pm 42.74), 232 (\pm 132.68), 270.6 (\pm 85.27) μm 로 호전되었다.

결론: 망막분지정맥폐쇄 환자에서 베바시주입 유리체강내 주입술은 최대교정시력 및 황반부종의 호전을 가져왔다.

〈대한안과학회지 2012;53(2):283-290〉

망막분지정맥폐쇄는 노년에 발생하는 흔한 망막혈관 질환으로, 황반 부종, 황반 허혈, 망막중심오목의 출혈, 망막 전막, 망막 신생혈관에 의한 유리체 출혈 또는 전인성 망막 박리에 의해 시력 상실을 유발할 수 있다.¹

그중 내측 혈액-망막 장벽이 파괴되어 체액과 혈장성분이 망막전층, 특히 외망상층과 내과립층으로 누출되어 황반부의 두께가 증가되는 질환으로,² 망막분지정맥폐쇄에서 시력 상실을 유발하는 가장 흔한 합병증 중 하나이다.³

BVOS (Branch Vein Occlusion Study)에 따르면 국소 누출에 의한 황반부종의 경우 격자레이저치료를 시행하여 67%에서 2줄 이상의 시력 상승을 보여주었으나,⁴ 레이저 치료 후 성숙 레이저 반흔의 형성까지 2-3주가 소요되며, 레이저 자체의 의해 황반부종이 심해질 수 있으며, 염증이 유발될 수 있는 단점이 있다.⁵

유리체내 트리암시놀론 주입의 경우 Jonas et al⁶에 의해 황반부종 치료에 효과적이라고 최초 보고된 이후, 황반부종

의 감소와 함께 중심시력의 개선을 보고하는 여러 연구가 있으나,⁶⁻¹⁰ 장기간 경과관찰 시 안압상승, 백내장과 같은 합병증이 발생할 수 있어 치료의 적용에 제약이 있다.⁷⁻¹⁰

혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 주로 망막색소상피에서 분비되며 분지망막정맥 폐쇄를 포함한 허혈성 망막질환의 경우 유리체에서 높은 농도로 검출되는데,^{11,12} 혈관망막장벽의 파괴하고 혈관 투과성을 증가시켜 황반부종의 병리에 중요한 역할을 한다.^{13,14}

혈관내피성장인자에 결합하는 인간화 단클론항체(humanized monoclonal antibody)인 Bevacizumab (Avastin®, Genentech, Inc., San Francisco, CA, USA) 유리체강내 주입술은 망막 분지정맥폐쇄에 의한 황반부종을 줄이는 데 효과적이라는 여러 보고들이 있다.¹⁵⁻²⁰

그러나 이런 치료에 대한 장기간의 결과에 대한 연구는 거의 없으며,²¹⁻²³ 이 치료의 시력 예후에 영향을 미치는 술 전, 후 인자에 대한 지식은 매우 미미하다.^{24,25}

이번 연구에서는 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반 부종의 치료 후 12개월 후의 결과와 최종 시력에 영향을 미치는 인자에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법

■ 접수 일: 2011년 6월 7일 ■ 심사통과일: 2011년 8월 18일
■ 게재허가일: 2012년 2월 1일

■ 책임저자: 김 현 웅

부산시 부산진구 복지로 75
인제대학교 부산백병원 안과
Tel: 051-890-6353, Fax: 051-890-6329
E-mail: maekbak@hanmail.net

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

2007년 3월부터 2008년 10월까지 본원을 내원하여 안

저촬영소견과 형광안저혈관조영술 소견상 망막분지정맥폐쇄로 진단된 환자 중 황반부종으로 인한 시력감소로 유리체강내 Bevacizumab 유리체강내 주입술을 시행 받은 47명 47안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하여 조사하였다. 최대교정시력이 20/40 (0.30 logMAR unit) 이하이면서, 안저검사 소견과 형광안저혈관조영술, 광간섭단층촬영 영상 황반 중심을 침범한 250 μ m 이상의 부종이 있는 환자 중, 진단된 지 3개월 이내인 환자가 연구의 대상이 되었다. 그러나 이전에 격자레이저 광응고술이나 트리암시놀론 유리체강내 주입술 등의 치료를 받았던 환자나, 최초 진단 시 망막, 시신경 부위의 신생혈관으로 레이저광응고술이 빠른 시간 안에 필요한 경우나, 시술 안에 각막손상, 심한 백내장, 유리체출혈 등의 매체혼탁이 있거나, 당뇨병 망막병증 등의 반대 안에 시력감소를 유발할 수 있는 질환이 있는 환자, 조절되지 않는 고혈압이 있거나, 최근에 심근경색, 뇌졸중 등을 진단받은 환자는 연구대상에서 제외되었다.

모든 환자에서 시술 전 병력문진과 함께, 안과적 검사를 시행하였다. Bevacizumab 안내 주입술을 시행하기 전 모든 환자들은 나안시력, 최대교정시력, 세극등검사, 안저검사, 형광안저혈관조영술, 황반부 빛간섭단층촬영을 시행하였다. 시력은 진용한 시력표(JV institute, Seoul, Korea)를 이용하여 측정하였고, 황반중심평균두께는 빛간섭단층촬영계(Stratus[®] OCT, Software version 3.0; Carl Zeiss Meditec Inc, USA)를 사용하여 측정하였다.

모든 환자에게 proparacaine hydrochloride (Alcaine[®], Alcon, inc)으로 국소마취를 시행한 뒤, 5% povidone iodine 및 식염수로 소독을 시행한 뒤 유리체강내 Bevacizumab 주입술을 시행하였다. 유수정체안, 인공수정체안에 관계없이 각막 윤부에서 하이측 3.5 mm 후방 섬모체 평면부를 통해 30 gauge 주사기를 사용하여 Bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml를 주입하였다. 주입 후 1시간 뒤, 1일, 1주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 12개월에 외래에 내원하여 추적 관찰하였으며, 시술 후 3일간 퀴놀론 계 항생제(Cravit[®], Santen, Japan)를 점안하였다.

시술 후 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 12개월에 진용한 시력표를 이용하여 최대교정시력을 측정하였으며, 황반부

빛간섭단층촬영을 시행하여 황반 두께를 측정하여 그 변화를 관찰하였다. 경과 관찰 중 출혈이 흡수된 뒤 시행한 형광안저혈관조영술 상 중심와 모세혈관 고리의 비관류 여부에 따라 황반 허혈 여부를 알아보았다.

또한 각 외래 내원 때마다 Bevacizumab을 주입한 뒤 발생할 수 있는 안압상승, 백내장, 망막박리, 유리체출혈, 안구내염 등의 합병증발생에 대해 주의 깊게 관찰하였다. 경과관찰 기간 중 이전 경과 관찰 시보다 진용한 시력표상 2 줄 이상의 시력감소를 보이면서 황반 부종에 의해 250 μ m 이상의 중심 황반 두께를 가질 경우 Bevacizumab 유리체강내 주입술을 재시행하고 경과를 관찰하였다.

경과 관찰 기간 동안 비교를 위해 1회 주입 후 2개월째부터 최종경과 관찰 시까지 추가 주입 없이 중심황반두께가 250 μ m 이하로 유지된 군(group A)과 주입 후 2개월 이상 중심황반두께가 250 μ m 이상 지속되는 군(group B), 주입 후 2개월 이내 중심황반두께가 250 μ m 이하로 호전된 뒤 2개월 이후 황반부종이 재발 한 군(group C)으로 나누어 1년 후 평가하였으며, 예후 평가를 위해 나이, 술 전 시력, 술 전 황반두께, 12개월째 황반두께, 황반 허혈 여부의 각 군 간 차이를 비교하였다. 통계적 분석은 SPSS 14.0을 사용하여, 술 전, 후 비교는 paired *t*-test를 이용하였으며, 세 군 간의 비교에는 ANOVA (analysis of variance) *F*-test를 사용하여 *p* 값이 0.05 이하를 통계학적으로 유의 하다고 판정하였다.

결 과

대상 환자 47명의 평균연령은 61.41 \pm 8.41세(46-76세)였으며 남자가 21명, 여자가 26명이었다(Table 1).

환자의 망막분지정맥폐쇄로 인한 증상을 확인한 후 첫 주입까지 기간은 9.54 \pm 5.26주(1-35주)였으며 평균 경과 관찰 기간은 18.74 \pm 3.64개월(12-25개월)이었고, 33명(70.21%)의 환자에서 증상이 발현된 뒤 12주 이내 첫 Bevacizumab 주입이 시행되었다(Table 1).

술 전 평균 logMAR 시력은 0.97 \pm 0.33이고 술 후 1달째 0.71 \pm 0.35, 2개월째 0.67 \pm 0.38, 3개월째 0.62 \pm

Table 1. Baseline data of all patients enrolled in study

| | |
|---|--------------------------|
| Number of patient (M/F) | 47 (21/26) |
| Mean age of patient* (yr) | 61.05 \pm 8.17 |
| Mean period from symptom to first injection* (wk) | 9.54 \pm 5.26 (1-35) |
| Mean follow up period* (mon) | 18.74 \pm 3.26 (12-35) |
| Preoperative VA [†] (log MAR unit) | 0.97 \pm 0.33 |
| Preoperative CMT [†] (μ m) | 528.11 \pm 163.45 |

VA = visual acuity; CMT = central macular thickness; SD = standard deviation; SEM = standard error of mean.

*Values are presented as mean \pm SD (range); [†]Values are presented as mean \pm SEM.

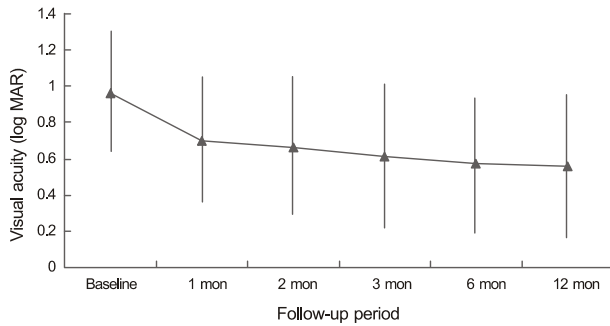


Figure 1. A change of the visual acuity after bevacizumab injection. Mean visual acuity prior to injection was 0.97 (± 0.33) log MAR unit. It was increased to 0.71 (± 0.35), 0.67 (± 0.38), 0.62 (± 0.40), 0.58 (± 0.37), 0.56 (± 0.40) (1, 2, 3, 6 and 12 months after bevacizumab injection. All visual acuities at each follow-up period were significantly increased compared with baseline ($p < 0.01$).

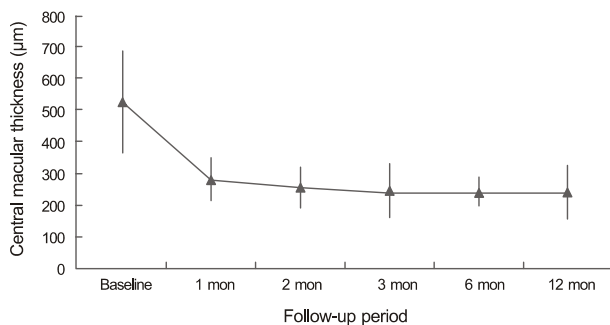


Figure 2. A change in central macular thickness after bevacizumab injection. Mean central macular thickness prior to injection was 528.11 μm (± 163.45). It was decreased to 283.27 μm (± 68.47), 258.18 μm (± 65.76), 246.71 μm (± 86.75), 241.95 μm (± 47.99) and 242.38 μm (± 86.05) (1, 2, 3, 6 and 12 months after bevacizumab injection). All mean central macular thicknesses at each follow-up period were significantly decreased being compared with baseline ($p < 0.001$).

0.40, 6개월째 0.58 ± 0.40, 12개월째 0.56 ± 0.40로 술전과 비교하여 전 구간에서 술 전에 비해 유의한 호전을 보였다($p < 0.01$, Fig. 1).

중심황반두께의 경우 술 전 528.11 ± 163.45 μm에서 술 후 1개월 283.27 ± 68.47 μm, 2개월 258.18 ± 65.76 μm, 3개월째 246.71 ± 86.75 μm, 6개월째 241.95 ± 47.99 μm, 12개월째 242.38 ± 86.05 μm로 전 구간에서 유의한 황반두께의 감소를 보였다($p < 0.001$, Fig. 2).

1회 주입 후 2개월 이내 황반부종이 250 μm 이하로 호전된 후 최종 경과 관찰 시까지 유지된 군(Group A)의 경우 총 24안으로 평균 logMAR 시력은 술 전 0.96 ± 0.32에서 술 후 1개월째 0.65 ± 0.41, 2개월째 0.61 ± 0.44, 3개월째 0.57 ± 0.40, 6개월째 0.56 ± 0.40, 12개월째 0.50 ± 0.38로 술 전에 비해 최종 경과 관찰 시 유의한 시력 호전

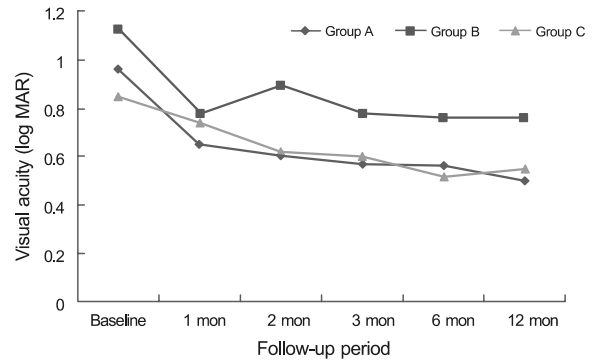


Figure 3. Changes of the visual acuity after bevacizumab injection. Mean visual acuities prior to injection were 0.96 (± 0.32), 1.13 (± 0.42), 0.85 (± 0.24) log MAR unit in group A, group B, group C. Visual acuities were increased to 0.50 (± 0.38), 0.76 (± 0.51), 0.55 (± 0.35) at 12 months after bevacizumab injection. All visual acuities at each follow-up period were significantly increased being compared with baseline ($p < 0.01$).

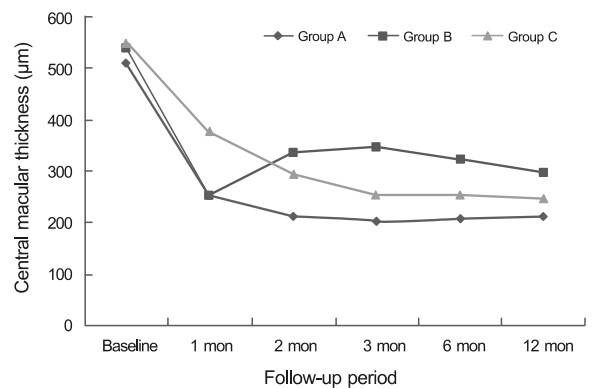


Figure 4. Changes in central macular thickness after bevacizumab injection in three groups. Mean central macular thicknesses prior to injection were 510.84 (± 171.07), 538.50 (± 216.87), 552.60 (± 101.82) μm at group A, group B, group C. They decreased 211.17 (± 24.95) μm, 276.4 (± 104.24) μm, 240.17 (± 33.86) μm at 12 months after first bevacizumab injection. They were significantly decreased being compared with baseline ($p < 0.001$).

을 보였으며($p < 0.01$, Fig. 3), 황반두께의 경우도 술 전 510.84 ± 171.07 μm에서 12개월째 211.17 ± 24.95 μm로 유의한 감소를 보였다($p < 0.001$, Fig. 4). 12안 (50%)에서 12개월째 20/40 (0.3 logMAR unit) 이상의 시력을 보였다 (Fig. 5).

주입 후 2개월 이내 황반부종의 유의한 호전을 보였다가 2개월 이후 다시 재발한 군(Group B)의 경우 총 10안으로 평균 주입횟수는 2.5회였으며, 평균 logMAR 시력은 술 전 1.13 ± 0.42에서 술 후 1개월째 0.78 ± 0.38, 2개월째 0.90 ± 0.44, 3개월째 0.78 ± 0.45, 6개월째 0.76 ± 0.51, 12개

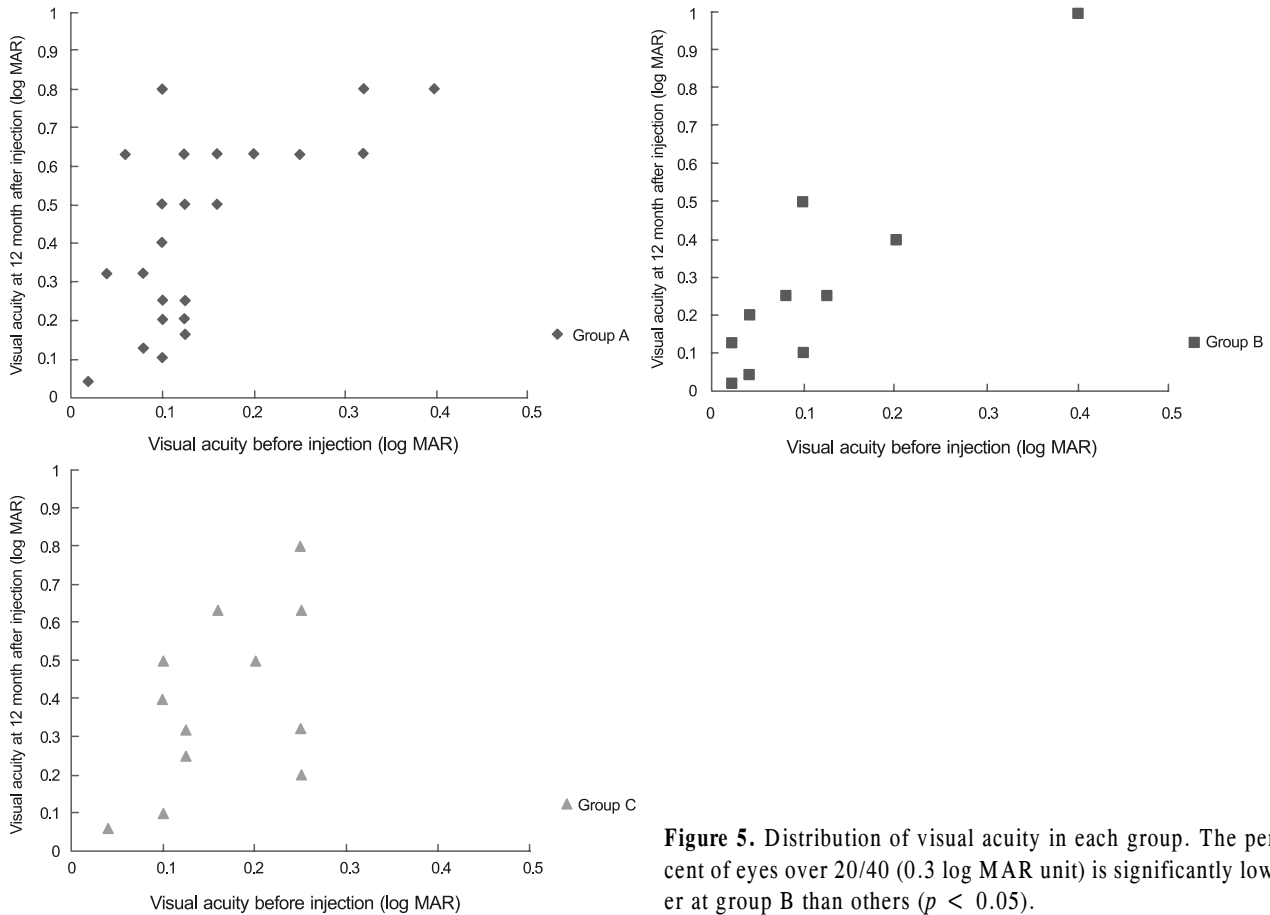


Figure 5. Distribution of visual acuity in each group. The percent of eyes over 20/40 (0.3 log MAR unit) is significantly lower at group B than others ($p < 0.05$).

Table 2. Prognostic factors effecting final visual acuity at each group

| | Group A | Group B | Group C |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| Patient age* (yr) | 58.15 ± 8.18 | 63.13 ± 8.56 | 59.1 ± 8.28 |
| Preoperative VA [†] (log MAR unit) | 0.96 ± 0.32 | 1.13 ± 0.42 | 0.85 ± 0.24 |
| Preoperative CMT [†] (μm) | 510.84 ± 171.07 | 538.50 ± 216.87 | 552.60 ± 101.82 |
| CMT at 12 months [†] (μm) | 211.17 ± 24.95 | 296.7 ± 112.12 | 245.33 ± 33.72 |
| Macular perfusion state | | | |
| Ischemic (%) | 41.67 | 60 | 38.44 |
| Non ischemic (%) | 58.33 | 40 | 61.55 |

Group A Macular edema was decreased at 1st bevacizumab injection and not recurred.

Group B Macular edema was decreased at 1st bevacizumab injection but recurred.

Group C Macular edema was persisted at 1st bevacizumab injection.

Percent of macular ischemia is significantly higher at group B than others (ANOVA, $p = 0.022$).

VA = visual acuity; CMT = central macular thickness; SD = standard deviation; SEM = standard error of mean.

*Values are presented as mean ± SD; [†]Values are presented as mean ± SEM.

월째 0.76 ± 0.51 으로 최종시력이 술 전에 비해 유의한 시력 호전을 보였으며($p < 0.01$, Fig. 3), 황반두께의 경우 술 전 $538.50 \pm 216.87 \mu\text{m}$ 에서 12개월째 $296.7 \pm 112.12 \mu\text{m}$ 로 유의한 감소를 보였다($p < 0.001$, Fig. 4). 그러나 20/40 (0.3 logMAR unit) 이상의 시력을 보인 안은 2안 (20%)으로 다른 두 군에 비해 적었다($p < 0.05$, Fig. 5).

황반부종이 주입 후 2개월 이상 지속된 군(Group C)의 경우 총 13안으로 평균주입횟수는 2회였으며, 평균

logMAR 시력은 술 전 0.85 ± 0.24 에서 술 후 1개월째 0.74 ± 0.21 , 2개월째 0.63 ± 0.26 , 3개월째 0.60 ± 0.36 , 6개월째 0.52 ± 0.33 , 12개월째 0.55 ± 0.35 로 술 전에 비해 최종시력의 유의한 호전을 보였으며($p < 0.01$, Fig. 3), 황반두께의 경우 술 전 $552.60 \pm 101.82 \mu\text{m}$ 에서 12개월째 $245.33 \pm 33.72 \mu\text{m}$ 로 유의한 감소를 보였다($p < 0.001$, Fig. 4). 20/40 (0.3 logMAR unit) 이상의 시력을 보인 안은 5안(38.4%)이었다(Fig. 5).

각 군에서 나이, 초진 시력, 초진 황반두께, 12개월째 황반두께, 황반 허혈 여부와 12개월째 시력의 연관성을 비교해 본 결과 나이, 초진 시력, 초진 황반두께, 12개월째 황반두께의 경우 세 군 간의 의미 있는 차이를 보이지 않았지만 ($p>0.05$), 황반 허혈의 경우 2개월 이내 황반 부종이 호전 후 2개월 이후 재발한 군(group B)에서 다른 두 군에 비해 의미 있게 높은 빈도를 보였다($p=0.022$, Table 2).

시술 후 12개월간 추적 관찰하는 동안 안압 상승, 백내장, 망막박리, 유리체 출혈, 안내염 등의 합병증과 전신적 합병증은 발생하지 않았다.

고 찰

망막정맥폐쇄는 당뇨망막병증 다음으로 흔한 망막 혈관 질환이고 심각한 시력저하를 유발할 수 있으며 유병률은 연구에 따라 다르지만 0.7%에서 1.6%로 알려져 있다.^{25,26}

한 인구 기반 연구에 의하면 증상이 있는 망막정맥폐쇄는 40세 이상의 인구에서 0.21%를 차지한다고 보고하고 있다.²⁷

분지망막정맥폐쇄의 자연경과 동안의 시력예후는 좋은 것으로 알려져 있어²⁸⁻³⁰ 일반적으로 어떠한 치료 없이도 50-60%의 안에서 20/40 (0.3 logMAR unit) 이상의 시력을 유지하는 것으로 나타났으며,²⁷⁻³⁰ 망막 정맥 폐쇄의 정도, 병변의 동맥 관류의 정도, 측부 순환의 효율성이 자연 경과에 영향을 미치는 것으로 나타났다.³¹

황반 부종의 경우 망막 허혈과 깊은 관련이 있으며 지속될 경우 광수용체에 비가역적인 손상을 일으켜 최종시력의 예후에 나쁜 영향을 미치므로 치료의 대상이 된다.³²⁻³⁴

최근 혈관내피성장인자와 결합하는 인간화 단클론항체를 유리체강내에 주입하여 황반 부종에 중요한 역할을 하는 유리체강내의 혈관내피성장인자의 작용을 억제함으로써 분지망막정맥폐쇄에 의한 황반 부종과 신생 혈관의 치료에 효과적이라는 몇몇 소규모의 연구가 있었을 뿐만 아니라,^{16,35-41} 최근 완료된 3상 연구⁴²에서도 6개월이라는 단기 간의 연구이긴 하지만 분지망막정맥폐쇄에 의한 황반 부종의 치료에 VEGF-A 특이 항원인 Ranibizumab (Lucentis®, Genetech Inc., San Francisco, CA, USA)이 안전하고 효과적인 것으로 나타났다.

이전 시행된 단기간의 연구의⁴³ 경우 치료 후 1개월 뒤 89.4%에서 시력개선을 보였으며 57.8%에서의 중심황반두께 감소를 보여 분지망막정맥폐쇄에 의한 황반 부종 환자에서의 초기 자연 경과에^{28,44} 비해 효과가 있는 것으로 나타났다. 3개월 뒤 26.3%에서 재치료가 필요하였다. 이에 유리체강내 배바시주입 주입 후 경과에 따라 1회 주입 후

8주 이내 황반 부종이 호전된 군과 지속 및 재발로 2회 이상 주입한 군으로 나누어 술 전 황반두께, 시력, 나이 황반의 허혈 정도를 비교해 본 결과 유의한 차이를 보이지는 않았다. 6개월 경과 관찰 중 시력 및 황반부종의 변화가 치료 전과 비교하여 전 구간에서 통계적으로 유의한 향상을 보였고, 6개월 경과관찰 시점에서 시력과 황반두께의 유의한 변화가 있었다.

이번 연구에서는 술 전에 비해 12개월째 평균 logMAR 시력 0.40의 호전이 있었으며, 54%의 황반두께의 감소를 보였다. 단기 연구와 같이 술 후 1개월째 32안(70%)에서 시력호전을 41안(89%)에서 중심황반두께의 감소를 보였다. 이는 Bevacizumab의 1회 주입 후 유리체강 내 반감기가 약 9.8일이며,⁴⁵ 유리체강 내에서 4-5주까지 VEGF와 결합능력을 가진다는 점을 고려해 볼 때,⁴⁶ Bevacizumab은 유리체강내에서 VEGF와 결합력을 작용하는 동안 분지망막정맥폐쇄에 의한 황반 부종의 감소와 시력의 호전에 기여하는 것으로 보인다.

하지만 경과 관찰 기간 중 23안(49%)에서 황반 부종의 지속 또는 황반부종의 재발로 재치료를 받아야 했다. 이에 다음 경과 관찰 기간인 2개월째를 기준으로 술 후 경과를 분류해 본 결과 1회 주입 후 중심황반두께가 250 μ m 이하로 감소된 뒤 최종경과 관찰 시까지 유지되는 경우, 2개월 이상 중심황반두께가 250 μ m 이상으로 유지되는 군, 2개월 이내 중심 황반두께가 250 μ m 이하로 감소된 뒤 2개월 이후 다시 증가하는 경우로 나누어 졌다.

분류된 군에 따라 결과를 분석해 본 결과 1회 주입 후 황반두께가 250 μ m 이하로 감소된 후 최종 경과 관찰 시까지 유지된 군의 경우 술 전 시력과 비교하여 모든 경과 관찰 시 유의한 시력 호전과 황반두께의 감소를 보였다.

하지만 황반 부종이 2개월째까지 호전되었다가 2개월 이후 재발한 군(Group B)이나 2개월 이상 황반부종이 지속된 군(Group C)의 경우 술 전에 비해 12개월째 유의한 시력의 호전과 황반두께의 감소를 보였지만 20/40 (0.3 logMAR unit) 이상의 시력을 가진 안이 1회 주입 후 황반 부종이 호전된 군에 비해 적었으며, 특히 2개월 이내 황반 부종이 호전 후 2개월 이후 재발한 군(Group B)에서는 20/40 (0.3 logMAR unit) 이상의 안이 다른 두 군에 비해 유의하게 적었다($p<0.05$).

각 군 간 치료 경과의 차이의 원인을 알아보기 위해 시행되었던 연구를^{24,47} 바탕으로 나이, 초진 시 황반두께, 12개월째 황반두께, 초진시력, 황반 허혈의 여부를 비교해 본 결과 다른 인자들의 경우 세 군 간 의미 있는 차이를 보이지 않았으나, 황반 부종이 시술 후 2개월 이내 호전되었다가 2개월 이후 재발한 군(group B)에서 황반 허혈의 빈도가 의

미 있게 높았다($p=0.022$).

술 전 시력의 경우 세 군 간에 의미 있는 차이를 보이지는 않았으나($p>0.05$), 전체 대상 안에서 진용한 시력표상 2줄 미만의 시력호전을 보이거나 시력저하가 나타난 12안(39%) 경우, 초진 시 평균 logMAR 시력이 1.20 ± 0.36 으로 전체 대상군의 평균 초진 시 logMAR 시력인 0.97 ± 0.33 보다 낮았으며, 12개월째 시력이 20/200 (1.0 logMAR unit) 이하인 9안(19%)의 경우 초진 시 평균 logMAR 시력은 1.32 ± 0.33 으로 전체 대상군에 비해 유의하게 낮은 초진 시력을 보였다($p<0.05$).

이는 술 전 시력 20/50 (0.4 logMAR unit) 이상의 경우가 20/200 (1.0 logMAR unit) 이하일 경우보다 레이저 치료의 여부와 상관 없이 최종시력이 명백하게 나빠지는 다른 연구들의 결과와도 일치하는 것으로 술 전 최대교정시력은 최종시력의 중요한 예후인자일 것으로 생각한다.^{28,30,48}

중심 황반 두께의 경우 세 군 간 유의한 차이를 보이지 않았으며, 12개월째 시력이 20/200 (1.0 logMAR unit) 이하인 9안(19%)의 평균 술 전과 12개월째 황반두께는 $494.89 \pm 154.96 \mu\text{m}$, $236.67 \pm 32.74 \mu\text{m}$ 로 전체 평균보다 낮았으며, 세 군 간의 비교에서도 의미 있는 차이를 보이지 않았는데($p>0.05$) 이는 전 연구^{23,46}와도 일치하는 결과로 황반두께 자체는 최종시력에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 술 후 경과에 따라 분류된 세 군 간에서 황반 허혈 유무를 비교해 보았을 때 황반 부종이 호전 후 재발한 군(group B)에서 다른 두 군에 비해 유의하게 그 빈도가 높았는데($p=0.022$), 20/40 (logMAR 0.3) 이상인 안의 비율이 다른 두 군에 비해 의미 있게 낮았다($p<0.05$). 또한 전체 대상안에서 12개월째 20/200 (1.0 logMAR unit) 이하의 시력을 가진 9안 중 7안(77.8%)이 허혈성이었으며, 20/40 (0.3 logMAR unit) 이상의 시력을 가진 19안 중 14안 (73.7%)가 비허혈성이었다.

이는 망막 허혈의 정도가 분지망막정맥폐쇄에 의한 황반 부종에서 시력에 가장 중요한 예후인자고 했던 Chung et al²⁴의 연구나 허혈성 황반부종이 비허혈성 황반부종보다 시력예후가 좋지 않다는 Schilling et al⁴⁹의 연구 결과와 일치하므로 황반 허혈의 상태는 치료 효과를 예측할 수 있는 중요한 술 전 인자라 할 수 있겠다.

이번 12개월 경과 관찰에서 술 전에 비해 경과 관찰 전 구간에서 유의한 시력 호전과 황반두께의 감소와 함께 33안(70.4%)에서 스넬렌 시력표상 2줄 이상의 시력호전을 보였는데 42-53%에서 시력 호전을 보였고 14-27%에서 변화가 없었으며, 30% 가량에서는 감소하였다는 자연 경과에 대한 연구와 비교해 볼 때,^{31,50} Bevacizumab의 주입은 자연 경과에 비해 많은 안의 시력 호전을 가져다 주었다.

다른 연구의 경우 본 연구와 이 연구에서 중요한 예후 인자로 나타난 허혈 여부의 빈도가 본 연구보다 낮았음에도 자연 경과 관찰 시 6개월 뒤 초진 시에 비해 19.62%의 시력 호전과 10.69%의 황반두께의 호전을 보인 반면,⁵¹ 본 연구에서는 57.73%의 시력호전과 45.90%의 황반 두께의 감소를 보였다. 이로 볼 때 Bevacizumab의 주입은 분지망막정맥폐쇄에서 발생한 황반부종에 유용한 치료 방법이라 할 수 있다.

더욱이 주입 후 장기 경과 관찰에서도 전신적 또는 국소적 부작용이 없었다는 점을 고려할 때 Bevacizumab 유리체강내 주입술은 효과적이면서도 안전한 치료방법이라 할 수 있다. 하지만 logMAR 시력이 0.2 이상이었던 군이 68%였던 다른 연구 결과²³에 비해 이번 연구에서는 40.4%에 그쳤다. 이는 술 전 평균 교정 시력이 logMAR 0.53이고 20/200 이하의 안이 50명 중 6안으로 술 전 시력이 logMAR 0.97 ± 0.33 이었으며 20/200 이하의 안이 47안 중 24안이었던 본 연구의 대상보다 월등히 좋았던 점이 술 후 시력에 영향을 미쳤을 것으로 생각한다.

대상군을 분석해 본 결과 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반 부종에서 유리체강내 베바시주맙 주입술은 효과적이며 안전한 시술이었다. 하지만 치료 후 황반 부종이 재발한 경우 최종 시력의 예후가 좋지 않았으며 술 전 시력이 나쁘거나 황반 허혈이 동반된 경우에는 시력 예후가 좋지 않았다. 향후 좀 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 시행된다면 망막분지정맥폐쇄에서 황반 부종의 치료와 예후에 대한 중요한 지침이 될 수 있을 것이다.

참고 문헌

- 1) Scott IU. Vitreoretinal surgery for complications of branch retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:161-6.
- 2) Finkelstein D, Clarkson JG. Branch Vein Occlusion Study Group. Branch and central vein occlusions. *Focal Points* 1987: clinical modules for ophthalmologists. *Am Acad Ophthalmol* 1987;5:1-11.
- 3) Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008; 33:111-31.
- 4) Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
- 5) Weiter JJ, Zuckerman R. The influence of photoreceptor-RPE complex on the inner retina. An explanation for the beneficial effects of photocoagulation. *Ophthalmology* 1980;87:1133-9.
- 6) Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003;87:24-7.
- 7) Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye (Lond)*

- 2005;19:65-71.
- 8) 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.
- 9) Cekic O, Chang S, Tseng JJ, et al. Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:851-5.
- 10) Ozkiris A, Evereklioglu C, Erkilic K, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of persistent macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2006;20:13-7.
- 11) Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.
- 12) Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25:111-8.
- 13) Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:309-15.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Spandau U, Wickenhäuser A, Rensch F, et al. Intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:118-9.
- 17) Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina* 2007;27:141-9.
- 18) 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.
- 19) Kriechbaum K, Michels S, Prager F, et al. Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:518-22.
- 20) Kreutzer TC, Alge CS, Wolf AH, et al. Intravitreal bevacizumab for the treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2008;92:351-5.
- 21) Jaisle GB, Leitritz M, Gelissen F, et al. One- year results after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:27-33.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:133-41.
- 26) Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1243-7.
- 27) David R, Zangwill L, Badarna M, Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmologica* 1988;197:69-74.
- 28) Gutman FA, Zegarra H. The natural course of temporal retinal branch vein occlusion. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974;78:OP178-92.
- 29) Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, et al. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:488-506.
- 30) Magargal LE, Kimmel AS, Sanborn GE, et al. Temporal branch retinal vein obstruction: a review. *Ophthalmic Surg* 1986;17:240-6.
- 31) Michels RG, Gass JDM. Natural course of temporal retinal branch occlusion. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974;78:178-92.
- 32) Stefánsson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:435-40.
- 33) Kalogeropoulos C, Donati G, Pizzolato GP, Pournaras CJ. Morphology of early retinal lesions after experimental venous occlusion. *Klin Monbl Augenheilkd* 1996;208:375-6.
- 34) Larsson J, Bauer B, Andréasson S. The 30-Hz flicker cone ERG for monitoring the early course of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:187-90.
- 35) 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.
- 36) Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, et al. Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina* 2007;27:426-31.
- 37) Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther* 2008;16:791-9.
- 38) Jaisle GB, Ziemssen F, Petermeier K, et al. Bevacizumab for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologie* 2006;103:471-5.
- 39) Ahmadi H, Moradian S, Malihi M. Rapid regression of extensive retinovitreal neovascularization secondary to branch retinal vein occlusion after a single intravitreal injection of bevacizumab. *Int Ophthalmol* 2005;26:191-3.
- 40) Yazdani S, Hendi K, Pakravan M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2007;16:437-9.
- 41) Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. Intravitreal bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37:144-6.
- 42) Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1102-12.
- 43) Lee HK, Kim HW, Yun IH. Intravitreal bevacizumab injection for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1800-8.

- 44) Wetzig PC. The treatment of acute branch vein occlusion by photocoagulation. *Am J Ophthalmol* 1979;87:65-73.
- 45) Krohne TU, Eter N, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146:508-12.
- 46) Stewart MW. Predicted biologic activity of intravitreal bevacizumab. *Retina* 2007;27:1196-200.
- 47) 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.
- 48) Lang GE, Händel A. Results of laser coagulation of retinal branch vein occlusion. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1993;203:180-8.
- 49) Shilling JS, Jones CA. Retinal branch vein occlusion: a study of argon laser photocoagulation in the treatment of macular oedema. *Br J Ophthalmol* 1984;68:196-8.
- 50) Duff IF, Falls HF, Linman JW. Anticoagulant therapy in occlusive vascular disease of retina. *AMA Arch Ophthalmol* 1951;46:601-17.
- 51) Shroff D, Mehta DK, Arora R, et al. Natural history of macular status in recent-onset branch retinal vein occlusion: an optical coherence tomography study. *Int Ophthalmol* 2008;28:261-8.

=ABSTRACT=

Long-Term Effects of Intravitreal Bevacizumab Injection for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion

In Je Song, MD, Hyun Woong Kim, MD, PhD, Il Han Yun, MD, PhD

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

Purpose: To report the long term effects of intravitreal bevacizumab injection (IVAI) for the treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion (BRVO).

Methods: In this retrospective study, 47 consecutive patients (47 eyes) whose visual acuity under 20/40 and macular thickness over 250 μ m from BRVO received IVAI (1.25 mg). All patients were observed over 12 months. The patients were classified into three groups: one, resolved macular edema after first injection, second, persistent, third, recurrent. At 12 months after injection, best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) were compared with one another.

Results: Comparing with baseline BCVA (0.96 ± 0.32 , 1.13 ± 0.42 , 0.85 ± 0.24 log MAR unit), the mean at 12 months was significantly increased (0.50 ± 0.30 , 0.76 ± 0.51 , 0.55 ± 0.35) in each group. The mean CMT at baseline was $510.84 (\pm 171.07)$, $538.5 (\pm 216.87)$, $522.6 (\pm 101.82)$ μ m decreased to $211.58 (\pm 42.74)$, $232 (\pm 132.68)$, $270.6 (\pm 85.27)$.

Conclusions: IVAI was a result of significant decrease of CMT with improvement of BCVA in patients with BRVO after a follow-up of 12 months.

J Korean Ophthalmol Soc 2012;53(2):283-290

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

Address reprint requests to **Hyun Woong Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Inje University Busan Paik Hospital
#75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 614-735, Korea
Tel: 82-51-890-6563, Fax: 82-51-890-6329, E-mail: maekbak@hanmail.net