

연령관련황반변성에 의한
맥락막 신생혈관에서
유리체강내 아바스틴 주입술
시행간격에 따른 효과비교

연세대학교 대학원

의 학 과

박 원 호

연령관련황반변성에 의한
맥락막 신생혈관에서
유리체강내 아바스틴 주입술
시행간격에 따른 효과비교

지도교수 권 오 응

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2008년 5월 30일

연세대학교 대학원

의 학 과

박 원 호

<인준서>

박원호 의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 권 오 응 인

심사위원 박 형 우 인

심사위원 조 성 원 인

연세대학교 대학원

2008년 5월 30일

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 지난 2년간 바쁘신 와중에도 항상 관심을 가지고 이끌어 주신 권오웅 교수님께 진심으로 감사 드립니다. 논문의 주제를 정하는데 도움을 주시고 준비기간 동안 폭넓은 지식과 자상한 충고와 가르침으로 이끌어주신 조성원 교수님과 박형우 교수님께 감사드리고, 또한 늘 여러가지 조언을 아끼지 않으신 이태곤 교수님과 김종인 교수님께 감사 드립니다. 항상 화목한 가정에서 성장하게 해 주신 부모님과 곁에 있어 항상 의지가 되어주는 아내, 장원의 박사님께 이 자리를 빌어 감사 드립니다.

저자 씀

차례

국문요약	1
I. 서론	2
II. 재료 및 방법.....	4
1. 재료	4
2. 방법	4
III. 결과.....	6
1. 환자의 임상적 특성	6
2. 맥락막 신생혈관의 유형 및 각 군별 분포.....	8
3. 각 군에서 최대교정시력과 중심망막두께 및 형광안저 촬영상 후기누출의 변화	10
4. 시술 후 합병증	18
IV. 고찰	19
V. 결론	24
참고문헌	25
영문요약	28

그림 차례

Figure 1. The results of intravitreal bevacizumab injection according to the three different injection interval	17
---	----

표 차례

Table 1. Patients demographics	7
Table 2. Distribution of types of choroidal neovascularization	9
Table 3. Visual acuity and central macular thickness of group I	11
Table 4. Visual acuity and central macular thickness of group II	12
Table 5. Visual acuity and central macular thickness of group III	13
Table 6. Changes of visual acuity from baseline to 24 weeks	14

Table 7. Changes of central macular thickness from baseline to 24 weeks 15

Table 8. Changes of late leakage on fluorescein angiography 16

국문요약

연령관련황반변성에 의한 맥락막신생혈관에서 유리체강내 아바스틴 주입술 시행간격에 따른 효과비교

연령관련황반변성에 의한 맥락막신생혈관에서 혈관내피성장인자의 단클론성중합항체인 bevacizumab은 유리체강내 주사로 사용되어 병변 및 시력향상에 도움이 되지만 아직 명확한 치료지침이 정해지지 않았다. 이에 저자들은 연령관련황반변성에 의한 맥락막신생혈관 환자에서 유리체강내 bevacizumab 반복주입시 시행간격에 따른 효과를 최대교정시력 및 중심망막두께를 조사하여 비교하고자 하였다. 후향적 의무기록고찰을 통하여 유리체강내 bevacizumab 주입술을 3회 이상 시행한 연령관련황반변성에 의한 맥락막신생혈관 환자를 대상으로 각각 주입간격이 4주인 군을 I군(22안), 6주인 군을 II군(17안), 8주인 군을 III군(13안)으로 하였다. 시술 전후 최대교정시력 및 빛간섭단층촬영상 중심망막두께의 호전정도를 조사하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지를 알아보았다. 시술 후 최종 경과관찰 시점인 24주에 스넬렌 시력표상 I군과 II군에서 통계적으로 유의한 최대교정시력의 상승효과를 보였다($P=0.038$, 0.041). 빛간섭단층촬영으로 측정된 중심망막두께는 II군에서 통계적으로 유의한 감소효과를 보였다($P=0.035$). 유리체강내 주입한 bevacizumab의 반감기를 고려해 보았을 때, 시술 6주까지 맥락막신생혈관의 병변 및 최대교정시력이 호전되기 때문에 반복주입시의 주사간격은 4주 내지 6주 간격이 적절할 것으로 생각된다.

핵심되는 말 : 맥락막신생혈관, 아바스틴, 주사간격

연령관련황반변성에 의한 맥락막신생혈관에서
유리체강내 아바스틴 주입술 시행간격에 따른 효과비교

<지도교수 권 오 응>

연세대학교 대학원 의학과

박 원 호

1. 서론

최근 평균수명이 증가하며 연령관련황반변성에 의한 시력상실의 빈도가 높아지고 있다. 연령관련황반변성은 위축성과 삼출성으로 나눌 수 있으며 삼출성 중 맥락막신생혈관이 치료의 주요 대상이 된다. 이 질환의 치료는 고전적인 황반부 광응고술 및 비주다인을 이용한 광역학레이저요법이 맥락막신생혈관의 치료에 도움을 줄 수 있다고 알려져 있다. 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 정상망막혈관의 분화에 중요한 역할을 하며, 또한 비정상적인 맥락막신생혈관의 발생기전에도 관여한다. 최근 이러한 맥락막신생혈관의 치료에 항혈관내피성장인자 치료가 사용되고 있다. 항혈관내피성장인자 중 인간화 단클론성 중합항체인 bevacizumab (Avastin[®])은 대장암 치료에 정맥주사로 사용되어 미국식품의약안전청의 공인을 받은 약제로 삼출성 연령관련황반변성 환자에서 유리체강내 단기 주사시에 최대교정시력향상 및 맥락막신생혈관의 억제에 효과를 보였다는 보고들이 다수 있다¹⁻⁴.

그러나 bevacizumab 의 인체내 약동학에 대한 보고가 없어 유리체강내 반복 주사시 적절한 간격이 어느정도 인지에 대한 지침은 없는 상태이다. 단지 동물실험에서 유리체강내 주사한 bevacizumab(1.25mg/0.05c)은 혈청 및 방수로 재분포되고 유리체내 반감기는 4.32 일이었으며 30 일동안 지속되었다는 연구결과가 있을 뿐이다⁵.

이렇듯 유리체강내 bevacizumab 주사요법은 단독 혹은 광역학치료와 동반되어 사용되고 있으나, 아직 명확한 치료지침이 정해지지 않아 저자들은 연령관련황반변성에 의한 맥락막신생혈관 환자에서 bevacizumab 반복주입시 시행간격에 따른 효과를 최대교정시력 및 중심망막두께를 이용하여 비교하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

2007년 1월부터 2007년 12월까지 연령관련황반변성에 의한 맥락막신생혈관으로 진단 받은 환자 중 유리체강내 bevacizumab 주입술을 3회 이상 시행한 52명 52안(남자 35명 35안, 여자 17명 17안)에 대하여 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 시술전에 스넬렌 시력표에 의한 최대교정시력 측정 및 안저촬영을 시행하였고, 형광안저촬영상 형광의 후기누출을 확인하였으며, 빛간섭단층 촬영을 시행하여 중심망막두께를 측정하였다. 당뇨병성 망막병증 또는 망막혈관폐쇄등의 다른 망막질환이 있는 경우, 각막혼탁, 백내장, 유리체 출혈 등 시력저하를 유발할 수 있는 다른 병변이 있는 경우는 제외하였다.

2. 방법

유리체강내 bevacizumab 주사방법은 대상안을 산동시키고 propacaine hydrochloride 0.5%(Alcon, Puurs, Belgium)으로 점안마취후 5% povidone iodine 용액과 ciprofloxacin 점안액(Alcon, Puurs, Belgium)을 이용하여 소독하였다. 수술실에서 현미경을 보고 개검기로 눈을 벌린 후 1ml 주사기와 30 게이지 주사바늘을 이용하여 bevacizumab (1.25mg/0.05cc)을 윤부에서 3.5mm 떨어진 섬모체 평면부의 상이측을 통해 주입하였다. 모든 대상안은 3회 이상의 연속적인 시술을 받았고, 시술 전이나 도중에 광역학치료나 유리체강내 트리암시놀론 주사등의 다른 시술은 받지 않았다. 첫번째 시술 후 반복주입간격이 4주인 군을 I군, 6주인 군을 II군, 8주인 군을 III군으로 하였다. I군에서는 첫번째 시술 후 4, 8, 12, 16, 24주에

II 군에서는 6, 12, 18, 24 주에 III 군에서는 8, 16, 24 주에 다음 시술 직전마다 최대교정시력 및 빛간섭단층촬영상 중심망막두께를 측정하였고, 경과관찰 중 형광안저촬영을 시술전과 시술 24 주 후에 시행하여 후기누출 감소여부를 확인하였다. 시술전과 시술 24 주 후 경과시점을 비교하여 세 군의 최대교정시력 및 중심망막두께의 변화가 통계학적인 의의가 있는지를 알아보았다. 스넬렌 시력표를 이용하여 최대교정시력을 측정하였고, logarithm of the minimal angle of resolution (log MAR) 시력으로 전환하였다. 통계학적 분석은 paired t-test 를 사용하였으며 P value 가 0.05 이하인 경우를 통계학적 의의가 있는 것으로 판정하였다.

III. 결과

1. 환자의 임상적 특성

대상 환자 총 52명의 연령은 48세에서 74세 (평균 60.5세)로 남자가 35명(67.3 %), 여자가 17명 (32.7%)명 이었다. 각 군별로는 I군이 22안, II군이 17안, III군이 13안이었고 평균 추적관찰 기간은 8.94 개월(최소 6.3개월 - 최대 13.2개월)이었으며 평균 주사횟수는 3.47 회(최소 3회 - 최대 6회)였다(Table 1).

Table 1. Patients demographics

	Group I ¹ (N=22)	Group II ² (N=17)	Group III ³ (N=13)
Age (year)	62.6±11.9	59.5±14.8	58.5±11.9
Male:female (eyes)	16:6	11:6	10:3
Follow up period (month)	9.08±1.56	8.67±2.03	8.97±1.35
Number of bevacizumab injection	3.69±0.82	3.25±0.56	3.16±0.61

Mean±standard deviation

¹Intravitreal bevacizumab injection of 4 week interval

²Intravitreal bevacizumab injection of 6 week interval

³Intravitreal bevacizumab injection of 8 week interval

2. 맥락막신생혈관의 유형 및 각 군별 분포

맥락막 신생혈관의 유형으로는 고전적 유형이 I군에서 14안 (63.6%), II군에서 11안(64.7%), III 군에서 7안 (53.8%) 이었고 잠재성 맥락막 신생혈관은 I군에서 7안 (31.8%), II군에서 5안 (29.4%), III군에서 6안(46.2%)의 분포를 보였다(Table 2).

Table 2. Distribution of types of choroidal neovascularization(CNV)

	Group I ¹	Group II ²	Group III ³
	[Number(%)]	[Number(%)]	[Number(%)]
Classic CNV	9(40.9%)	8(47.1%)	6(46.2%)
Minimally classic CNV	5(22.7%)	3(17.6%)	1(7.6%)
Pure occult CNV	7(31.8%)	5(29.4%)	6(46.2%)
Polypoid CNV	1(4.6%)	1(5.9%)	0(0.0%)
Total number of eyes	22	17	13

¹Intravitreal bevacizumab injection of 4 weeks interval

²Intravitreal bevacizumab injection of 6 weeks interval

³Intravitreal bevacizumab injection of 8 weeks interval

3. 각 군에서 시력과 중심망막두께 및 형광안저촬영상 후기 누출의 변화

모든 경우에서 각군마다 시술직전에 시력 및 중심망막두께와 형광안저촬영상 후기누출의 정도를 측정하여 시술 24주 후와 비교하였다. 시술 후 최종 경과관찰 시점인 24주에 각 군별 시력은 I군에서 평균 1.91줄, II군에서 1.65줄, III군에서 0.54줄의 호전효과를 보였고 I군과 II군에서만 시술 후 통계적으로 유의한 시력의 상승효과를 보였다($P=0.038, 0.041$)(Table 3-6 & Figure 3). 빛간섭단층촬영으로 측정한 중심망막두께는 시술 후 I군에서 평균 80.5 μm , II군에서 137.9 μm , III군에서 53.2 μm 가 감소하였고, II군에서만 시술 후 통계적으로 유의한 중심망막두께의 감소효과를 보였다($P=0.035$)(Table 3-5). 시술 전과 시술 24주 후 시행한 형광안저촬영상 후기누출은 I군과 II군에서 더 악화된 경우는 없었지만, 8주간격으로 주사한 III군에서는 3안이 악화소견을 보였다(Table 7).

Table 3. Visual acuity and central macular thickness of group I¹

Time point	VA ²	P value	CMT ³	P value
Preinjection	0.82±0.48		244.95±136.32	
4 week	0.65±0.45	0.046	145.68±77.38	0.048
8 week	0.64±0.43	0.043	168.05±77.56	0.067
12 week	0.61±0.40	0.042	140.64±50.43	0.045
16 week	0.62±0.50	0.043	153.45±86.34	0.059
24 week	0.58±0.37	0.038	164.45±54.12	0.062

¹Intravitreal bevacizumab injection of 4 weeks interval

²Logarithm of the minimal angle of resolution(log MAR) visual acuity; mean±standard deviation

³Central macular thickness by optical coherence tomography III ; mean±standard deviation, micrometer

Table 4. Visual acuity and central macular thickness of group II¹

Time point	VA ²	P value	CMT ³	P value
Preinjection	0.67±0.45		340.59±187.31	
6 week	0.55±0.50	0.048	191.82±132.11	0.031
12 week	0.62±0.45	0.121	181.94±111.95	0.029
18 week	0.53±0.44	0.047	259.47±83.04	0.065
24 week	0.50±0.41	0.041	210.71±116.22	0.035

¹Intravitreal bevacizumab injection of 6 weeks interval

²Logarithm of the minimal angle of resolution(log MAR) visual acuity; mean±standard deviation

³Central macular thickness by optical coherence tomography III ; mean±standard deviation, micrometer

Table 5. Visual acuity and central macular thickness of group III¹

Time point	VA ²	P value	CMT ³	P value
Preinjection	0.70±0.50		314.46±128.53	
8 week	0.62±0.50	0.097	277.15±112.63	0.165
16 week	0.58±0.45	0.085	270.00±113.55	0.157
24 week	0.65±0.47	0.102	259.69±107.05	0.098

¹Intravitreal bevacizumab injection of 8 weeks interval

²Logarithm of the minimal angle of resolution(log MAR) visual acuity; mean±standard deviation

³Central macular thickness by optical coherence tomography III ; mean±standard deviation, micrometer

Table 6. Changes of visual acuity

Change in Snellen visual acuity from baseline to 24 weeks	Patients [Number(%)]		
	Group I ¹ (N=22)	Group II ² (N=17)	Group III ³ (N=13)
≥6-line increase	2(9.1)	2(11.8)	0(0.0)
≥3-line to <6-line increase	5(22.7)	3(17.6)	2(15.4)
≥1-line to <3-line increase	10(45.5)	6(35.3)	3(23.1)
No change (within 1 line)	2(9.1)	4(23.5)	5(38.4)
≥ 1-line decrease	3(13.6)	2(11.8)	3(23.1)

¹Intravitreal bevacizumab injection of 4 weeks interval

²Intravitreal bevacizumab injection of 6 weeks interval

³Intravitreal bevacizumab injection of 8 weeks interval

Table 7. Changes of central macular thickness

Change in CMT ¹ from baseline to 24 weeks (um)	Patients [Number(%)]		
	Group I ² (N=22)	Group II ³ (N=17)	Group III ⁴ (N=13)
	80.5±9.7	129.88±15.4	54.77±8.2

¹Central macular thickness by optical coherence tomography III
; mean±standard deviation, micrometer

²Intravitreal bevacizumab injection of 4 weeks interval

³Intravitreal bevacizumab injection of 6 weeks interval

⁴Intravitreal bevacizumab injection of 8 weeks interval

Table 8. Changes of late leakage on fluorescein angiography

Degree of change from baseline to 24 weeks	Patients [Number(%)]		
	Group I ¹ (N=22)	Group II ² (N=17)	Group III ³ (N=13)
Increase	0(0.0)	0(0.0)	3(23.1)
No change	5(22.7)	5(35.3)	3(23.1)
Decrease	17(77.3)	11(64.7)	7(53.8)

¹Intravitreal bevacizumab injection of 4 weeks interval

²Intravitreal bevacizumab injection of 6 weeks interval

³Intravitreal bevacizumab injection of 8 weeks interval

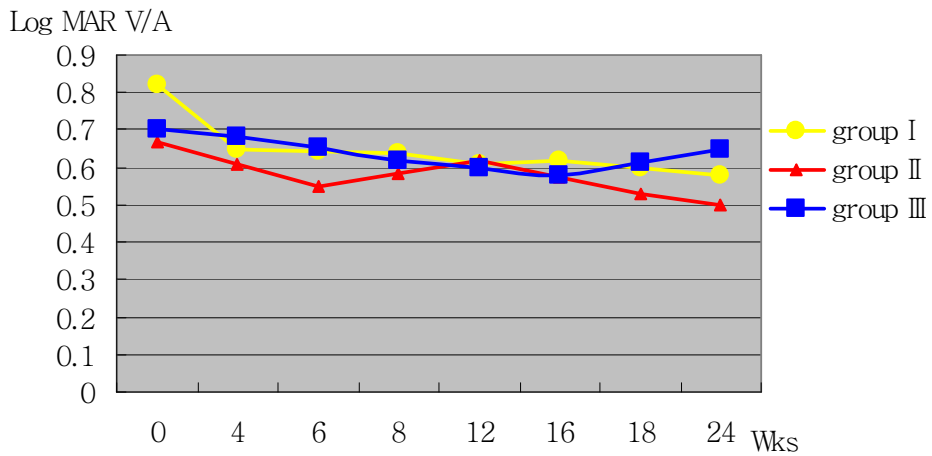


Figure 1. The visual results of intravitreal bevacizumab injection according to the injection interval. The postoperative best corrected visual acuity had improved by 1.91 Snellen letters in group I, 1.65 letters in group II, 0.54 letters in group III respectively, and group I & II revealed statistically significant visual improvement ($P=0.038, 0.041$).

Group I: Intravitreal bevacizumab injection of 4 weeks interval

Group II: Intravitreal bevacizumab injection of 6 weeks interval

Group III: Intravitreal bevacizumab injection of 8 weeks interval

4. 시술 후 합병증

시술 후 안내염, 망막박리, 백내장 등의 특이한 안내합병증은 없었으나, 경과관찰중 유리체 출혈이 발생하여 유리체 절제술을 시행한 증례가 1예 있었다. 이외에 2예에서 일과성 안압상승이 관찰되었으나 항녹내장 약제 점안 후 정상화 되었고, 방수흐림이 나타난 예가 1예 있었다.

IV. 고찰

혈관내피성장인자는 정상 혈관내피세포의 분화와 이동, 새로운 모세혈관 형성을 도와 혈관신생을 유도하는 역할을 하지만, 맥락막신생혈관과 같은 비정상적인 혈관의 발생에도 중요역할을 한다는 사실이 밝혀져 이러한 혈관내피성장인자를 억제할 수 있는 항체치료가 개발되어 유용하게 쓰이고 있다.

혈관내피성장인자의 단클론성 중합항체의 하나인 ranibizumab(Lucentis[®])은 2007 년 미국식품의약안전청에서 삼출성 연령관련황반변성에 대한 치료허가를 받았고, 유리체강내 주사시 4 주 간격의 단기반복주사요법이 추천되고 있으며 모든 유형의 맥락막신생혈관에 효과를 보인다고 한다¹¹⁻¹². 모든 혈관내피성장인자의 아형에 대한 단클론성 중합항체인 bevacizumab 은 대장암 치료에 정맥주사로 이용되는 항암제의 용도로 미국식품의약안전청에서 공인을 받은 약제로서 2005년부터 맥락막신생혈관의 기능적 및 해부학적 호전을 위하여 유리체강내 주사요법으로 사용되고 있다. 근래에 유리체강내 bevacizumab 주사요법은 단독 혹은 광역학치료와 동반되어 활발히 사용되고 있으나 ranibizumab 에 비해 아직 명확한 치료지침에 대한 연구가 없었고, 반복주사시 적절한 간격에 관한 연구도 미진한 상태이다.

이에 저자들은 연령관련황반변성에 의한 맥락막신생혈관 환자에서 유리체강내 bevacizumab 반복주사시 시행간격을 달리한 세군에서 최대교정시력 및 빛간섭단층촬영으로 측정된 중심망막 두께로 그 효과를 평가하여 가장 적절한 간격을 알아보고자 한 것이다.

Bevacizumab 의 망막침투효과에 대해서는 이견이 있었다. 원숭이 실험에서 불완전 항체형인 (F_{ab}) ranibizumab 은 망막의 내경계막을 1 시간만에 침투 하였으나, 완전 항체형인 bevacizumab 은 통과하지 못하였다는 보고가 있었다⁶. 그러나, 최근의 연구에 따르면 bevacizumab 의 유리체강내 주사 후 신경망막을 통과하여 물리세포, 광수용체 외절, 망막색소상피 세포, 맥락막까지 전달된다고 한다⁷⁻⁸. 인간의 황반부는 망막의 다른부위에 비해 내경계막이 없거나 얇고 확산 장벽의 역할을 하는 내망상층(innerplexiform layer)이 없는 특별한 해부학적 구조를 가진다. 특히 맥락막신생혈관을 가진 노인의 경우 에는 세포조직의 와해와 혈액망막장벽의 파괴로 유리체강내 주사한 bevacizumab 이 유리체로부터 망막하층으로의 더 쉬운 침투가 가능할 것으로 생각된다. 유리체강내 bevacizumab(149 kD) 주사 요법은 ranibizumab (48 kD)에 비해 약 3 배의 분자량을 가진 완전형 항체를 주사하므로 유리체강내 반감기가 길어서 반복주사의 빈도를 줄일 수 있으며 비용이 적게 든다는 장점이 있다. 그러나 분자량이 크기 때문에 망막으로의 침투능력이 떨어지고 아직 안과적, 전신적 합병증 및 독성에 대한 연구는 부족한 상황이며 장기 사용시에 항체의 Fc 결합부위에 의한 염증 가능성이 있다는 보고도 있다⁹.

유리체강내 bevacizumab 주입술을 얼마나 자주 해야만 하는지에 대해서는 논란의 여지가 있다. 동물실험에서 토끼의 경우 bevacizumab 의 유리체강 내 반감기는 약 4.32 일이고, 유리체강내 최고농도에 이르는 기간은 1 일로 보고된 바 있고^{1,10}, 원숭이실험에서는 유리체강내 반감기가 5.6 일이라는 보고가 있었다⁶. 그러나 인간을 대상으로 bevacizumab 의 유리체강 내 반감기와 주사 후 유리체, 방수 및 혈액에서 농도변화를 아는 데는 한계가 있다.

Bevacizumab 은 ranibizumab 보다 분자량이 커서 유리체강내 반감기가 더 길어 반복된 재치료의 빈도를 줄일 수 있을 것으로 생각되나, 망막으로의 흡수정도가 떨어져 망막하 농도가 충분히 올라가지 않으며 혈관내피성장인자에 대해 친화력이 떨어지므로 더 자주 주입해야 한다는 추론이 가능하다. 유리체강내 주사의 적절한 빈도에 대한 비교연구는 없으나, 1.25 mg 의 용량을 사용한 단기연구^{1-2,9,13}에 4 주 간격의 주사가 유의한 최대교정시력의 호전 및 중심망막두께의 감소효과를 보였고, 2.50 mg 의 용량을 사용한 단기연구^{3,14}에서도 동일한 효과를 보였다고 보고하였으며 분자량이 큰 bevacizumab 은 4 주 간격으로 주사하는 것이 맥락막신생혈관의 소멸에 도움이 될 수 있다고 하였다³. 또한 6 주 간격의 주사도 재발의 우려가 있으나 맥락막신생혈관의 유형과 무관하게 별다른 합병증 없이 해부학적 및 기능적 호전을 이룰 수 있다고 보고되었다¹⁵⁻¹⁷. 그러나, 현재까지 4 주 간격과 6 주 간격 주사의 효과를 비교한 보고는 없었다. 본 연구에서는 적절한 주사의 빈도를 알아보기 위해 시행간격에 따라 환자군을 나누어 시술 전후의 최대교정시력 및 중심망막두께를 비교한 결과를 분석해본 결과 4 주 간격 주사군에서는 최대교정시력의 의미있는 상승을 보였고, 6 주 간격 주사군에서는 최대교정시력 및 중심망막두께 모두 의미있는 호전을 보였지만 8 주 간격 주사군에서는 호전효과가 상대적으로 적다는 사실을 알 수 있었다. 상기 연구결과는 맥락막신생혈관에 대한 유리체강내 bevacizumab 주사의 효과를 입증한 최근의 연구결과들에 비교하면 특이할 만한 점은 없어 보이지만, 장기적인 24 주간의 경과관찰 결과 6 주 간격의 주사가 4 주 간격의 주사와 거의 동등한 효과를 보였다는 점에 주목할 필요가 있다. 그러나 6 주 간격으로 주사한 군에서

시술 12 주(두 번째 시술직전)에는 중심망막두께가 감소했음에도 불구하고 최대교정시력이 다소 저하되는 결과를 보였는데 이는 해부학적 회복과 기능적 회복이 반드시 일치하지 않음을 보여준다. 시술 전과 시술 24 주 후 시행한 형광안저촬영상 후기누출은 III 군에서 3 명의 악화소견을 보였다. 형광안저촬영상의 누출이 맥락막신생혈관의 활동도를 어느 정도 반영한다고 가정하면 이러한 결과는 8 주 간격의 주사가 맥락막신생혈관의 억제와 재발방지에 도움이 되지 않을 수도 있음을 시사한다. 이들은 이후 유리체강내 ranibizumab 주사와 광역학치료의 병합요법을 시행받았고, 현재 경과관찰 중이다.

Bevacizumab 의 6 주 간격 유리체강내 주입술은 비용대비 장점을 굳이 언급하지 않더라도 4 주 간격으로 시행되는 ranibizumab 에 비해 큰 장점을 가진다고 생각된다. 우려되는 점은 장기사용 시 안내 및 전신 합병증으로 조직학적인 실험결과 bevacizumab 은 망막의 광수용체 및 망막색소상피에 독성이 없다고 보고되었지만¹⁸⁻¹⁹, 전신적 정맥주사 시에 고혈압, 혈전색전증, 심근경색으로 사망까지 이를 수 있다는 보고가 있고 이에 대한 장기적 결과가 발표되고 있다²⁰. 또한 동물실험결과 유리체강내 주사시에 반대편 눈에서 bevacizumab 이 소량 검출되었고 방수에서는 1 주에, 유리체에서는 4 주에 최고 농도에 이른다는 보고가 있다⁸. 이러한 결과는 시술 전후에 안내 합병증 뿐만 아니라 전신적 합병증에 대한 평가 및 경과관찰이 필요함을 시사한다.

이상의 연구 결과를 종합해 보면 맥락막 신생혈관에 의한 병변의 경과기간이나 크기, 유형에 의해 달라질 수 있겠지만 일반적으로 시술 6 주 까지 맥락막 신생혈관의 병변 및 최대교정

시력이 호전 되기 때문에 유리체강내 bevacizumab 의 반감기를 고려해 보았을 때 반복주입시 주사간격은 4 주 내지 6 주 간격이 적절할 것으로 생각된다. 그러나 전향적 연구 및 장기사용시의 효과와 합병증에 대한 추가연구가 시행되어야 할 것으로 사료된다.

V. 결론

저자들은 연령관련황반변성에 의한 맥락막신생혈관 환자에서 유리체강내 bevacizumab 반복주입시 시행간격에 따른 효과를 최대교정시력 및 중심망막두께를 이용하여 비교하고자 하였다.

유리체강내 아바스틴 주입술을 3회 이상 시행한 연령관련황반변성에 의한 맥락막신생혈관 환자를 대상으로 각각 주입간격이 4주인 군을 I군(22안), 6주인 군을 II군(17안), 8주인 군을 III군(13안)으로 하였다. 시술 전후 교정시력 및 빛간섭단층촬영상 중심망막두께의 감소 정도를 조사하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지를 알아보았다.

시술 후 최종 경과관찰 시점인 24주에 I군과 II군에서 통계적으로 유의한 최대교정시력의 상승효과를 보였고 중심망막두께는 II군에서 통계적으로 유의한 감소효과를 보였다.

일반적으로 시술 6주까지 맥락막신생혈관의 병변 및 최대교정시력이 호전되기 때문에 반복주입시 주사간격은 4주 내지 6주 간격이 적절할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Spaide RF, Laud K, Fine HF. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-90.
2. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-72.
3. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1-9.
4. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration (IBeNA Study): results of a dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4569-78
5. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology* 2007;114:855-9.
6. Mordenti J, Cuthbertson A, Ferrara N, Thomsen K. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 1999;27:536-44.

7. Shahar J, Avery RL, Heiwil G, Barak A. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab(Avastin). *Retina* 2006;26:262-9.
8. Heiduschka P, Fieta H, Hofmeister S, Schultheiss S, Mack AF. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2814-23.
9. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
10. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab. *Ophthalmology* 2007;114:2179-82.
11. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, MARINA Study Group et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
12. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, ANCHOR Study Group et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular agerelated macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
13. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(3):510-2.
14. Abraham-Marin ML, Cortes-Luna CF, Alvarez-Rivera G, Hernandez-Rojas M, Quiroz-Mercado H, Morales-Canton V. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp*

ophthalmol 2006;245(5):651-5.

15. Lazic R, Gabric N, Dekaris I, Saric B, Gavric M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Coll Antropol* 2007;31:77-81.

16. Lazic R, Gabric N. Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(1):68-73.

17. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA Jr, Scott IU. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(10):4569-78.

18. Bakri SJ, Cameron JD, McCannel CA, Pulido JS. Absence of histologic retinal toxicity of intravitreal bevacizumab in a rabbit model. *Am J Ophthalmol* 2006;142:162-4.

19. Manzano RP, Peyman GA, Khan P, Kivilcim M. Testing intra-regional toxicity of bevacizumab. *Retina* 2006;26:257-61.

20. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.

Abstract

The comparison of effect of intravitreal bevacizumab injection according to the injection interval for the treatment of choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration

Won-ho, Park

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor **Oh Woong, Kwon**)

Intravitreal Bevacizumab(Avastin[®]) injectin(IVBI), a recombinant monoclonal antibody for human vascular endothelial factor(VEGF), has been used as an off-label treatment for choroidal neovascularization(CNV) secondary to age-related macular degeneration(ARMD); our aim was to find out which interval of injection is optimum to obtain the improvement of visual acuity and central macular thickness for subfoveal CNV due to ARMD. The case material of this retrospective study comprised three groups of patients with subfoveal CNV due to ARMD. Group I: IVBI of 4 week interval, group II: IVBI of 6 week interval, group III: IVBI of 8 week interval. Main outcome measures are pre and post operative best corrected visual acuity(BCVA) and central macular thickness(CMT) by optical coherence tomography(OCT) III. The BCVA of the group I and II at 24 weeks after IVBI revealed statistically significant visual improvement($P=0.038, 0.041$). The postoperative CMT of the group II showed statistically significant change($P=0.035$). Considering the

interval of IVBI, our study is suggesting the optimum injection interval of IVBI for ARMD is 4 or 6 week.

Key Words: bevacizumab, choroidal neovascularization, injection interval