망막대동맥류에서 유리체내 베바시주맙주입술 및 레이저광응고술 병합요법의 치료 효과

Combined Intravitreal Bevacizumab and Laser Photocoagulation to Treat Retinal Arterial Macroaneurysms

김태훈 · 김창주 · 이승욱 · 이상준

Tae Hoon Kim, MD, Chang Zoo Kim, MD, Seung Uk Lee, MD, PhD, Sang Joon Lee, MD, PhD

고신대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: To investigate the effects of intravitreal bevacizumab injection combined with laser photocoagulation in patients with retinal microaneurysms.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 21 eyes of 21 patients who underwent intravitreal bevacizumab injection and/or laser photocoagulation to treat retinal macroaneurysms. Eleven eyes received the combination therapy (CT) and 10 eyes monotherapy (MT) (either bevacizumab injection or laser photocoagulation). Changes in visual acuity, central macular thickness, macroaneurysm size and location, blood pressure, and the lipid level were compared between the two groups.

Results: The mean patient age was 74.0 ± 10.5 years and the mean study period 7.0 ± 5.3 months. The mean macroaneurysm diameter of the CT group was $480.00 \pm 292.30 \mu\text{m}$ and that of the MT group $328.75 \pm 87.09 \mu\text{m}$. The diameter was significantly larger in the CT group ($p = 0.002$). The initial visual acuities were 0.91 ± 0.66 and 0.88 ± 0.83 in the CT and MT groups, respectively. At the 4-month follow-up, the visual acuities were 0.33 ± 0.26 and 0.17 ± 0.29 in the CT and MT groups, respectively, and had significantly improved only in the CT group ($p = 0.042$). The initial central macular thicknesses were 441.82 ± 226.81 and $541.63 \pm 401.97 \mu\text{m}$ in the CT and MT groups, respectively. At the 4-month follow-up, the figures were 293.60 ± 46.10 and $269.00 \pm 48.34 \mu\text{m}$ in the CT and MT groups, respectively, and had significantly decreased only in the CT group ($p = 0.043$). Compared to the initial findings, the proportion of patients whose final visual acuities improved by more than two lines were 73% and 40%, respectively, thus significantly higher in the CT group ($p < 0.001$).

Conclusions: Combined intravitreal bevacizumab injection and laser photocoagulation treatment of retinal macroaneurysms improve visual acuity and decrease macular thickness.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(8):1053-1060

Keywords: Bevacizumab, Photocoagulation, Retinal macroaneurysm

■ Received: 2021. 3. 31. ■ Revised: 2021. 5. 21.

■ Accepted: 2021. 7. 23.

■ Address reprint requests to Sang Joon Lee, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Kosin University Gospel Hospital, #262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea
Tel: 82-51-990-6140, Fax: 82-51-990-3026
E-mail: hhiatus@gmail.com

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

망막대동맥류(retinal arterial macroaneurysm)는 망막동맥의 후천적인 팽창이다.¹ 망막대동맥류의 모양은 방추상 혹은 주머니 모양이 많으며, 발생 위치는 주로 망막동맥의 첫 3번째 분지 내이다.^{2,3} 주로 60세 이상의 고령에서 발생하며 남성보다 여성에서 흔한 것으로 알려져 있다. 고혈압과 같은 순환기 계통의 동맥경화성 질환과 연관 있는 것으로 보고되었다.^{2,4,5}

© 2021 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

특별한 증상을 보이지 않다가 우연히 발견되는 경우도 있고, 망막대동맥류의 파열로 발생한 유리체 혹은 망막출혈이나 만성적인 삼출에 의해서 황반부종 및 장액망막박리로 시력저하를 호소하여 발견되기도 한다.^{6,7} 망막대동맥류의 파열로 인한 출혈은 망막하, 망막, 내경계막하, 유리체출혈과 같이 다양한 형태를 보일 수 있다. 망막대동맥류의 시력예후는 경과 관찰로 충분한 경우도 있는데, 이는 동맥류에 혈전이 생기면서 병변이 호전되기도 한다.^{4,8} 그러나, 대동맥류가 파열되면 출혈과 삼출성 병변으로 인한 황반부에 부종이 발생하고, 이것이 장기화되면 불가역적인 광각세포의 손상이 초래되어 시력예후가 불량해진다.⁹

망막대동맥류치료는 정확한 적응증 및 방침이 현재까지 확립되어 있지 않다. 전통적인 치료법으로는 레이저광응고술과 유리체절제술이 있다. 레이저광응고술은 Lewis et al⁴이 망막대동맥류의 치료 방법으로 처음 소개하였다. 사용되는 레이저 종류로는 아르곤레이저, 황색 색소레이저, 인도시아닌그린을 이용한 광응고술 등이 있다.^{4,10,11} 레이저광응고술을 망막대동맥류에 직접 시행할 수도 있으나, 망막하부종, 망막하출혈 등의 동맥류 파열의 가능성이 존재한다. 망막대동맥류가 황반과 근접한 경우, 광응고술로 인한 흉터가 시간이 지나면서 확장되어 시력예후가 불량할 수 있다. 망막대동맥류가 파열되어 유리체출혈이 발생하고, 경과 관찰에도 호전을 보이지 않으면 유리체절제술을 시도할 수 있다.^{9,10} 빠른 시력회복이 요구되거나, 황반부의 시야확보가 힘든 경우 유리체절제술을 시행할 수 있지만, 비용과 시간이 요구되고, 수술로 인한 다양한 부작용 즉 백내장 형성, 망막박리, 황반원공, 안내염 등을 고려하는 것이 필요하다.¹²

최근 새로운 치료법으로 항혈관내피성장인자항체(anti-vascular endothelial growth factor antibody) 유리체내 주사가 소개되었다.¹¹⁻¹⁷ 항혈관내피성장인자는 동맥류의 혈관 투과성을 감소시키고 망막부종과 삼출물을 줄여 시력을 호전시키는 것으로 알려져 있다.¹¹⁻¹⁷ 이들 연구에 따르면, 항혈관내피성장인자 항체는 중심황반두께를 줄여 시력을 호전시켰으며 주사로 인한 망막의 합병증은 관찰되지 않았다고 보고하였다. 대표적인 연구로 Kim et al¹⁴의 연구는 17명 17안, Moon et al¹⁵의 연구는 8명 9안을 대상으로 항혈관내피성장인자 항체를 유리체에 주사하고 시력이 호전되고, 중심황반두께가 감소되었다고 발표하였다. 비록 연구 대상자의 수가 소수라는 제한점이 있으나, 임상에서 망막대동맥류의 빈도가 아주 낮다는 현실적인 문제를 고려한다면 충분히 임상적인 의미를 부여할 수 있겠다. 이러한 배경에서 항혈관내피성장인자 항체 주사는 망막대동맥류치료에 고려할 수 있을 것이다. 그러나, 유리체내 항혈관내피성장

인자 항체 주사의 효과가 단기적이라는 것은 이들 연구를 통해 알려져 있으나, 망막대동맥에 장기적인 치료 효과에 대해서는 알려진 바가 없다.

이러한 두 치료의 장점을 이용한 병합치료, 즉 새로운 치료법으로 대두되고 있는 항혈관내피성장인자 항체 주사의 장점을 이용하여 망막대동맥류의 혈관 투과성과 부종을 감소시킨 후 전통적인 아르곤레이저로 망막대동맥류를 직접 광응고한 효과에 대한 조사를 해 보았다. 국내외 기존 문헌을 살펴보았을 때, 레이저광응고술과 항혈관내피성장인자 항체 주사의 병합치료에 대한 보고를 찾을 수 없었다. 이에 본 연구자들은 유리체내 항혈관내피성장인자 주입술과 레이저광응고술의 병합치료에 대한 임상적인 결과를 보고하는 바이다.

대상과 방법

2010년 9월부터 2020년 8월까지 고신대학교 복음병원에서 형광안저혈관조영에서 망막대동맥류로 진단받고 최소 6개월 이상 경과 관찰이 가능하였던 환자 21명 21안을 대상으로 후향적 연구를 진행하였다. 본 연구는 헬싱키선언을 준수하였으며, 고신복음병원 의학연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인하에 진행되었다(승인 번호: 2021-04-013).

형광안저혈관조영으로 망막대동맥류로 진단받고 시력저하를 동반한 환자 중 유리체내 베바시주맵(Avastin®, Roche Pharma Schweiz AG, Zurich, Switzerland; 1.25 mg/0.05 mL) 주입술 혹은 아르곤레이저광응고술을 시행한 환자를 포함하였다. 비슷한 양상의 황반부종 및 출혈을 동반할 수 있는 습성 나이관련황반변성, 당뇨황반부종, 망막분지정맥폐쇄 등과 동반된 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

망막대동맥류 환자를 병합치료군과 단일치료군으로 나누었다. 유리체내 베바시주맵주입술과 레이저광응고술을 모두 시행 받은 경우를 병합치료군, 유리체내 베바시주맵주입술 혹은 레이저광응고술 중 한 가지만 시행한 경우를 단일치료군으로 정의하였다. 병합치료군은 유리체내 베바시주맵주입술을 시행하고 한 달 뒤 레이저광응고술을 시행하였고 동맥류의 폐쇄가 발생하지 않은 경우에는 1개월 후에 추가적인 레이저광응고술을 시행하였다. 황반부종(300 µm 이상의 두께) 혹은 재출혈(망막하 혹은 망막)이 발생할 경우 추가적인 유리체내 베바시주맵주입술을 시행하였다. 단일치료군은 치료의 방침은 전술한 바와 같으나 레이저광응고술 혹은 유리체내 베바시주맵주입술 중 한 가지만 시행한 경우를 포함하였다. 초진 시 최대교정시력 측정, 세극등 현미경검사, 안저검사, 형광안저혈관조영술, 인도시아닌 형

광안저혈관조영술, 빛간섭단층촬영을 시행하고, 경과 관찰 기간 동안 최대교정시력, 세극등현미경검사, 안압측정, 안저검사, 빛간섭단층촬영을 시행하였다.

유리체내 베바시주맙주입술의 횡수, 레이저광응고술의 횡수, 수축기 및 이완기 혈압, 지질 관련 혈액검사, 망막대동맥류의 크기, 망막대동맥류가 위치한 분지를 조사하였다. 교정력은 진용한시력표로 측정하였고, 통계 처리를 위해 logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) 시력으로 변환하였다. 광각안저촬영은 Optos California (Optos PLC, Dunfermline, UK)을 이용하여 촬영하였다. 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography, OCT)은 Spectralis HRA + OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)의 fast scanning 모드를 이용하여 검사하였다. 빛간섭단층촬영의 fast macular mode 검사에서 반경 500 μ m의 중심 황반두께를 측정하였으며, 형광안저혈관조영은 HRA Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)를 이용하여 시행하였다. HEYEX (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)를 이용하여 망막대동맥류의 위치 및 크기를 조사하였으며, 크기는 동정맥기(arteriovenous phase)에 대동맥류의 최대 장축의 길이를 측정하였다.

유리체내 베바시주맙주입술은 0.5% Proparacaine hydrochloride (Alcaine[®], Alcon Laboratories Inc. Fort Worth, TX, USA)를 사용하여 점안마취 후 5% povidon-iodine 용액으로 안검을 소독하고, 10% povidon-iodine 용액으로 안면부를 소독하였다. 개검기를 착용시킨 상태에서 윤부에서 3.5 mm 떨어진 상이측 섬모체 평면부를 통해 30게이지 주

사바늘을 이용하여 베바시주맙(Avastin[®], Roche Pharma Schweiz AG; 1.25 mg/0.05 mL)을 유리체강 내로 천천히 주사하였다. 안내염을 예방하기 위해 주입 후 3일 동안 0.6% moxifloxacin hydrochloride (Vigamox[®], Alcon Laboratories Inc., Fort Worth, TX, USA)를 하루 4회 점안하였다.

레이저광응고술은 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine[®], Alcon Laboratories Inc., Fort Worth, TX, USA)를 사용하여 점안마취 후 각막에 점안렌즈(QuadrAspheric[®], TransEquator[®]; Volk Optical, Mentor, OH, USA)를 부착하였으며, Novus Spectra[®] (Lumenis, Yokneam, Israel)를 이용하여 파워 200-250 mW, 간격 0.3초, 0.07초의 지속 기간, 500 micron의 크기를 사용하였다. 망막대동맥류에 국한해서 레이저를 시행하되, 강도는 회백색의 응고 반점이 생길 정도로 레이저의 파워와 크기를 조절하였다.

분석은 SPSS v.18.0을 이용하여 두 군에서 초진과 경과 관찰 시의 시력과 황반중심두께를 Wilcoxon signed rank test로 비교하였고, 두 군에서 시력예후를 Pearson's chi-square test로 비교하였다. 두 군 사이의 인구 통계학적 특성을 *t*-test로 비교하였고, *p*-value가 0.05 미만이면 통계적으로 의미가 있는 것으로 정의하였다.

결 과

유리체내 베바시주맙주입술과 레이저광응고술을 모두 시행한 병합치료군은 11명, 11안이었으며, 유리체내 베바시주맙주입술 혹은 레이저광응고술 중 한 가지만 시행한

Table 1. Comparison of demographic characteristics of patients according to type of therapy

Characteristic	CT group (n = 11)	MT group (n = 10)	<i>p</i> -value*
Age (years)	76.55 $\pm$ 9.47	72.30 $\pm$ 7.93	0.386
Baseline VA	0.91 $\pm$ 0.66	0.88 $\pm$ 0.83	0.379
Baseline CMT	441.82 $\pm$ 226.81	541.63 $\pm$ 401.97	0.352
Systolic BP	144.10 $\pm$ 22.00	148.80 $\pm$ 20.58	0.798
Diastolic BP	85.40 $\pm$ 17.01	90.80 $\pm$ 16.63	0.717
Cholesterol total	190.98 $\pm$ 36.35	185.22 $\pm$ 39.74	0.661
TG	155.07 $\pm$ 77.45	115.56 $\pm$ 59.54	0.237
HDL	54.39 $\pm$ 14.72	57.42 $\pm$ 15.02	0.726
LDL	110.97 $\pm$ 35.64	102.78 $\pm$ 36.30	0.871
LDL-C	96.66 $\pm$ 32.53	101.96 $\pm$ 34.86	0.939
RAM size	480.00 $\pm$ 292.30	328.75 $\pm$ 87.09	0.002
RAM branch	2.00 $\pm$ 0.78	2.50 $\pm$ 1.18	0.201
Number of AVI	1.27 $\pm$ 0.47	2.00 $\pm$ 1.00 (n = 3)	
Number of Lx.	1.55 $\pm$ 0.52	1.14 $\pm$ 0.38 (n = 7)	

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

CT group = combination therapy group; MT group = mono therapy group; VA = visual acuity; CMT = central macular thickness; BP = blood pressure; TG = triglyceride; HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; LDL-C = low density lipoprotein-cholesterol; RAM = retinal arterial microaneurysm; AVI = intravitreal avastin injection; Lx = laser therapy.

**t*-test.

단일치료군은 10명 10안이었다. 이 중 유리체내 베바시주맵주입술을 시행한 경우는 3명, 레이저광응고술을 시행한 경우는 7명이었다. 병합치료군과 단일치료군의 평균 나이

는 각각 76.55 ± 9.47 세, 72.30 ± 7.93 세, 수축기 혈압은 각각 144.10 ± 22.00 mmHg, 148.80 ± 20.58 mmHg, 확장기 혈압은 각각 85.40 ± 17.01 mmHg, 90.80 ± 16.63 mmHg로

Figure 1. Representative case. 82-year-old woman with symptomatic retinal arterial macroaneurysm treated with combination therapy. Fundus photography and optical coherence tomography (OCT) obtained at the initial visit showing retinal and subretinal hemorrhage, exudates at posterior pole secondary to the retinal arterial macroaneurysm. Initial visual acuity was 0.4 (A, B). Fundus photography and OCT 6 months after intravitreal bevacizumab injection and laser photocoagulation showing resolution of the subretinal hemorrhage, flatten macular, and laser scars. Visual acuity was 0.3 (C, D).

Table 2. Comparison of baseline and follow up visual acuity according to type of therapy

	CT group (n = 11)		MT group (n = 10)	
	Value	p-value*	Value	p-value*
Initial VA	0.91 ± 0.66		0.88 ± 0.83	
1 m VA	0.45 ± 0.50	0.043	0.56 ± 0.47	0.173
2 ms VA	0.37 ± 0.34	0.021	0.41 ± 0.42	0.058
3 ms VA	0.33 ± 0.32	0.012	0.41 ± 0.39	0.075
4 ms VA	0.33 ± 0.26	0.042	0.17 ± 0.29	0.180
6 ms VA	0.23 ± 0.28	0.068	0.18 ± 0.24	0.180

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

CT = combination therapy; MT = mono therapy; VA = visual acuity; m = month.

*Wilcoxon signed rank test.

Figure 2. Changes in visual acuity (VA) in patients with retinal macroaneurysm after combination therapy (CT) and mono therapy (MT). In the CT group, a significant improvement in visual acuity was observed at 1 month, 2 months, 3 months, and 4 months compared to the initial visual acuity. (A) A significant decrease in central macular thickness (CMT) was observed at the first visit at 1 and 4 months in the CT group. (B) However, this significant change was not observed in the MT group. LogMAR = logarithm of minimal angle of resolution. *Wilcoxon signed rank test ($p < 0.05$).

유의한 차이가 관찰되지 않았다. 혈액 화학적 소견으로 병합치료군과 단일치료군이 각각 총콜레스테롤이 190.98 ± 36.35 , 185.22 ± 39.74 , 트리글리세라이드(triglyceride)가 155.07 ± 77.45 , 115.56 ± 59.54 , 고밀도지단백질(high density lipoprotein)이 54.39 ± 14.72 , 57.42 ± 15.02 , 저밀도지단백질(low density lipoprotein)이 110.97 ± 35.64 , 102.78 ± 36.30 , 저밀도지단백질-콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol)은 96.66 ± 32.53 , 101.96 ± 34.86 으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

형광안저혈관조영에서 관찰된 망막대동맥류의 크기는 병합치료군과 단일치료군에서 각각 $480.00 \pm 292.30 \mu\text{m}$, $328.75 \pm 87.09 \mu\text{m}$ 로 병합치료군에서 크기가 유의하게 컸

Figure 3. Comparison of visual outcomes between combination therapy (CT) and mono therapy (MT) groups. Based on the initial visual acuity, according to the degree of visual acuity improvement at the last follow-up, the group was divided into two lines or more, a group with less than two lines, and a group with deterioration. The CT and MT groups showed an improvement in visual acuity of 73% and 40%, respectively, 27% and 50% of the group with less than two lines of visual acuity improvement, and 0% and 10% of the group with deteriorated visual acuity, respectively. There was a significant difference between the two group (*Pearson's chi-square test, $p < 0.001$).

다($p=0.002$). 그러나 발생한 망막혈관의 분지가 각각 2.00 ± 0.78 번째, 2.50 ± 1.18 번째로 차이가 없었다. 병합치료군에서 유리체내 베바시주맙주입술은 1.27 ± 0.47 회, 레이저광응고술은 1.55 ± 0.52 회 시행하였고, 단일치료군에서 유리체내 베바시주맙주입술을 시행한 군은 2.00 ± 1.00 회, 레이저광응고술을 시행한 군은 1.14 ± 0.38 회 시행하였다 (Table 1).

두 군의 시력을 살펴보면, 병합치료군은 초진 시 0.91 ± 0.66 , 1개월에 0.45 ± 0.50 ($p=0.043$), 2개월에 0.37 ± 0.34 ($p=0.021$), 3개월에 0.33 ± 0.32 ($p=0.012$), 4개월에 0.33 ± 0.26 ($p=0.042$), 6개월에 0.23 ± 0.28 이었다. 초진 시력과 비교하여 1, 2, 3, 4개월에 통계적으로 유의한 시력호전이 있었다(Fig. 1). 단일치료군의 시력은 초진 시 0.88 ± 0.83 , 1개월에 0.56 ± 0.47 , 2개월에 0.41 ± 0.42 , 3개월에 0.41 ± 0.39 , 4개월에 0.17 ± 0.29 , 6개월에 0.18 ± 0.24 였다. 단일치료군에서는 초진 시와 비교하여 통계적으로 유의한 시력호전을 보이지는 않았다(Table 2, Fig. 2A).

시력의 변화를 살펴보면 초진 시력을 기준으로 마지막 경과 관찰 시 시력표에서 두 줄 이상의 시력호전을 보인 군, 두 줄 미만의 시력호전을 보인 군, 시력악화를 보인 군으로 나누어 비교해보았다. 병합치료군과 단일치료군의 두 줄 이상의 시력호전군은 각각 73%, 40%, 두 줄 미만의 시력호전을 보인 군은 각각 27%, 50%, 시력이 악화된 군은 각각 0%, 10%로 두 군 간에 유의한 차이가 있었다(Fig. 3, $p<0.001$).

두 군의 중심황반두께를 살펴보면, 병합치료군은 초진 시 $441.82 \pm 226.81 \mu\text{m}$, 1개월에 $281.00 \pm 67.50 \mu\text{m}$ ($p=0.012$), 2개월에 $333.00 \pm 76.49 \mu\text{m}$, 3개월에 $314.75 \pm 65.97 \mu\text{m}$, 4개월에 $293.60 \pm 46.10 \mu\text{m}$ ($p=0.043$), 6개월에 $250.83 \pm 44.74 \mu\text{m}$ 였다. 초진 시 시력과 비교하여 1, 4개월에 통계적으로 유의한 중심황반두께의 감소가 있었다. 단일치료군의 중심황반두께는 초진 시 $541.63 \pm 401.97 \mu\text{m}$, 1개월에 $318.83 \pm 90.00 \mu\text{m}$, 2개월에 $263.17 \pm 52.09 \mu\text{m}$,

Table 3. Comparison of baseline and follow up central macular thickness according to type of therapy

	CT group (n = 11)		MT group (n = 10)	
	Value	p-value*	Value	p-value*
Initial CMT	441.82 ± 226.81		541.63 ± 401.97	
1 m CMT	281.00 ± 67.50	0.012	318.83 ± 90.00	0.273
2 ms CMT	333.00 ± 76.49	0.068	263.17 ± 52.09	0.144
3 ms CMT	314.75 ± 65.97	0.069	262.00 ± 93.84	0.225
4 ms CMT	293.60 ± 46.10	0.043	269.00 ± 48.34	0.180
6 ms CMT	250.83 ± 44.74	0.249	289.33 ± 32.50	0.317

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

CT = combination therapy; MT = mono therapy; CMT = central macular thickness; m = month.

*Wilcoxon signed rank test.

3개월에 $262.00 \pm 93.84 \mu\text{m}$, 4개월에 $269.00 \pm 48.34 \mu\text{m}$, 6개월에 $289.33 \pm 32.50 \mu\text{m}$ 였다. 단일치료군에서는 초진 시와 비교하여 통계적으로 유의한 중심황반두께의 감소가 관찰되지 않았다(Table 3, Fig. 2B).

전체 21안에 유리체내 베바시주맙주입술 및 레이저광응고술을 시행하였으며 병합치료군 중 3안에서 유리체출혈이 발생하였다. 부종의 재발은 단일치료군 중 1안에서 발생하였다. 이를 제외한 안내염, 안압상승, 전방출혈, 망막박리 등의 합병증은 발생하지 않았다.

고 찰

본 연구를 통하여 유리체내 베바시주맙주입술과 레이저광응고술의 병합치료가 망막대동맥류치료에 단기적 시력호전에 효과가 있었다. 병합치료군에서 초진과 비교하여 경과 관찰 4개월까지 유의한 시력호전이 있었고, 중심황반두께의 감소가 경과 관찰 1개월, 4개월에 관찰되었다. 유리체내 베바시주맙주입술과 레이저광응고술을 병합하는 것을 망막대동맥류치료 방법의 하나로 고려할 수 있다.

이전 연구에서 망막대동맥류에 대한 레이저광응고술의 치료 효과를 살펴보면, Brown et al¹⁸는 망막대동맥류를 치료 없이 경과 관찰한 26안과 레이저광응고술을 시행한 16안을 평균 41개월 동안 경과 관찰하여 비교하였을 때 유의한 시력 차이를 보이지 않았다고 하였다. 이 연구에서 치료 없이 경과 관찰한 군에서 두 줄 이상의 시력호전을 보인 비율이 50%라고 보고하였다. 본 연구에서 두 줄 이상 시력호전을 보인 비율이 병합치료군에서 73%로 더 높은 것을 알 수 있다. 그러나 대상군이 서로 다르다는 점으로 인하여 단순 비교는 힘들다. Koinzer et al¹⁹는 49명의 망막대동맥류 환자를 34 ± 23 개월 동안 경과 관찰하였으며 초진 시와 최종 시력을 비교하였을 때, 치료를 하지 않은 군 16명과 레이저광응고술을 시행한 군 15명에서 시력 결과가 차이가 나지 않았다. 기존의 보고에 의하면 레이저광응고술의 효과는 레이저반흔을 일으켜 동맥류의 혈류를 감소시키고, 대동맥류 내의 관류내압을 줄이게 되고 이를 통하여 부종과 파열을 감소시키는 것으로 알려져 있다.²⁰ 본 연구에서는 레이저로 인한 동맥류 폐쇄의 효과와 더불어 유리체내 베바시주맙주입술을 병행하여 병의 초기에 유의한 시력 차이가 난 것으로 추측한다. 그러나, 장기적인 시력 결과는 추가적인 연구가 필요하다.

당뇨망막병증, 망막정맥폐쇄 같은 망막의 혈관질환에 유리체내 베바시주맙주입술을 활발하게 사용하고 있다.^{21,22} 망막대동맥류에 이를 처음 사용한 것은 Chanana and Azad²³의 보고였다. 이후로 관련된 논문이 현재까지 약 10여 편이

출판되었다. 대표적인 논문을 살펴보면, Kim et al¹⁴은 17명 17안의 망막대동맥류에 동반된 황반출혈에 유리체내 베바시주맙을 주입하고 3.99 ± 2.99 개월 동안 경과 관찰하였다. 이 연구에서 유리체내 베바시주맙주입술을 평균 2.12 ± 1.36 회 시행하였으며, 유리체내 베바시주맙주입술 시행 4주 뒤 황반부를 침범한 출혈이 있거나 황반부종이 지속될 경우 추가로 시행하였다. 중심망막두께가 치료 전 $673.06 \pm 345.77 \mu\text{m}$, 치료 후에는 $356.18 \pm 224.69 \mu\text{m}$ 로 유의하게 감소하였다고 보고하였다. 최대교정시력은 치료 전 평균 1.83 ± 0.94 , 치료 후 0.86 ± 0.61 로 유의한 호전을 보였다. 본 연구에서 또한 4개월까지 경과 관찰 기간 동안 유의한 중심망막두께의 감소와 시력호전을 보여 비슷한 결과를 보였다. Pichi et al²⁴의 보고에서는 37명 38안의 망막대동맥류에서 중심오목의 합병증에 대하여 12주 동안 경과 관찰하였고, 유리체내 베바시주맙주입술을 4주 간격으로 3회 시행하였다. 이 연구에서 시력은 초진 시 0.57 ± 0.21 에서 12주째 0.09 ± 0.10 으로 호전을 보였으며, 황반중심두께는 $520.38 \pm 191.05 \mu\text{m}$ 에서 $214.84 \pm 26.86 \mu\text{m}$ 로 감소하는 양상을 보였다. 이 연구 결과는 기존의 레이저광응고술을 시행한 Parodi et al²⁵의 보고에 비해 더 나은 결과를 보였으나, 초진 시 시력 및 황반의 중심두께 값이 다르기에 두 연구 사이의 직접적인 비교는 힘들었다. Moon et al¹⁵은 8명 9안의 망막대동맥류에 동반된 황반부종에 대하여 7.3 ± 2.6 개월 동안 유리체내 베바시주맙주입술에 대한 치료를 보고하였다. 이 연구에서 유리체내 베바시주맙주입술을 평균 2.00 ± 0.71 회 시행하였으며, 빛간섭단층촬영에서 망막하액 및 황반 내 낭성 변화와 중심황반두께가 $240 \mu\text{m}$ 이상인 경우 추가로 시행하였다. 이 연구에서 황반삼출물의 증가 및 황반중심으로의 이동으로 시력호전이 없던 증례가 있었다. 이와 달리 본 연구에서는 황반삼출물이 증가하여 시력 감소된 증례는 없었는데, 이는 레이저광응고술을 통한 동맥류 내의 관류내압을 줄이고, 망막대동맥류에 레이저광응고술을 시행하여 이러한 차이가 날 수 있었던 것으로 생각된다.

본 연구와 이전의 보고된 연구들과 비교하면, 본 연구의 병합치료군에서는 유리체내 베바시주맙주입술을 평균 1.27 ± 0.47 회로 주사 횟수가 적었다. 이는 유리체내 베바시주맙주입술을 통하여 확장된 동맥류의 투과성을 감소시킨 후 레이저광응고술을 통하여 동맥류를 폐쇄하여 유리체내 베바시주맙주입술의 횟수를 다른 연구에 비하여 줄일 수 있었던 것으로 생각된다.

Chen et al²⁶의 보고에서는 34명 35안의 망막대동맥류에 대하여 11.2 ± 11 개월 동안 Nd:YAG레이저, 레이저광응고술, 유리체절제술, 유리체내 항혈관내피성장인자주입술의

치료에 대하여 보고하였다. 각 치료 사이의 비교는 이루어지지 않았으나, 삼출성 망막대동맥류에서 레이저광응고술과 유리체내 항혈관내피성장인자주입술을 병합치료한 8예가 있었다. 베바시주맵을 사용한 4예, 라니비주맵(ranibizumab)을 사용한 2예, 애플리버셉트(aflibercept)를 이용한 2예가 있었으며, 모두 한 번의 주입을 시행하였다. 초진 시 시력은 $\log\text{MAR } 0.64 \pm 0.15$ 였으며, 치료 한 달 후 시력은 0.32 ± 0.07 ($p=0.007$), 최종 시력은 0.18 ± 0.04 ($p=0.00002$)였다. 초진 시 황반중심두께는 $330.1 \pm 18.1 \mu\text{m}$, 치료 한 달 후 두께는 $250.1 \pm 8.6 \mu\text{m}$ ($p=0.031$), 최종 두께는 $236.3 \pm 16.9 \mu\text{m}$ ($p=0.018$)였다. 레이저광응고술을 병합치료한 것은 본 연구와 유사하지만, 주사치료의 횟수가 1회였다는 점이 본 연구와의 차이가 있었다. 시력의 유의한 호전 및 황반중심두께의 유의한 감소가 있었다는 점은 본 연구와 유사한 결과를 보였다. 그러나, 본 연구에서는 항혈관내피인자 주사를 한 가지(bevacizumab)를 사용하였고, 이 연구에서는 모두 세 가지를 사용하여 직접적인 비교는 힘들 것으로 생각한다.

단일치료에 비해 병합치료는 시력과 중심황반두께를 초기에 더 빠르게 회복시킬 가능성이 높다. 본 연구에서도 병합치료군에서 4개월까지 시력의 유의한 호전 및 중심황반두께의 유의한 감소를 보였으나, 단일치료군에서는 이러한 초기 변화가 관찰되지 않았다. 병합치료군에서 관찰되는 이러한 치료 초기의 신속한 호전은 유기체내 베바시주맵주입술을 이용하여 일차적으로 확장된 동맥류의 투과성과 황반부종을 감소함으로써 발생할 것으로 생각된다. 더불어, 혈관의 투과성과 망막부종을 호전시킨 후 레이저광응고술을 병합하여 대동맥류를 폐쇄시킴으로써 초기에 신속한 효과를 보여준 것으로 추측한다. 그러나, 이러한 병합치료가 장기적으로는 어떠한 영향이 있는지는 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구에서 유리체내 베바시주맵 주사와 레이저광응고술 병합치료는 망막대동맥류 환자의 단기간 시력호전 및 중심황반두께 감소에 효과가 있었다. 본 연구는 환자 군의 수가 적어 시력과 중심황반두께의 평균 값이 호전되어도 유의한 차이가 없을 수 있어 결과 해석에 주의가 필요하다. 그러나 절대적인 망막대동맥류 환자의 수가 많지 않아 현실적으로 어려움이 있다. 단일치료군에서 유리체내 베바시주맵주입술군과 레이저광응고술군의 환자 수가 통합되어 있다. 따라서 병합치료군과 각각의 단일치료 사이의 통계 분석이 따로 이루어지지 않은 제한점이 있다. 본 연구는 후향적 연구이기 때문에 결과 확인을 위한 전향적 연구가 필요하며, 연구 기간이 단기간이라 장기 예후에 대하여 추가적인 연구가 필요하다. 이러한 제한점에도 불구하고 본 연

구는 유리체내 베바시주맵주입술과 레이저광응고술 병합치료가 망막대동맥류에 사용할 수 있으며, 단기적으로 우수한 치료 효과를 가질 수 있다는 것을 제시하였다.

REFERENCES

- 1) Rabb MF, Gagliano DA, Teske MP. Retinal arterial macroaneurysms. *Surv Ophthalmol* 1988;33:73-96.
- 2) Abdel-Khalek MN, Richardson J. Retinal macroaneurysm: natural history and guidelines for treatment. *Br J Ophthalmol* 1986;70:2-11.
- 3) Robertson DM. Macroaneurysms of the retinal arteries. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1973;77:OP55-67.
- 4) Lewis RA, Norton EW, Gass JD. Acquired arterial macroaneurysms of the retina. *Br J Ophthalmol* 1976;60:21-30.
- 5) Panton RW, Goldberg MF, Farber MD. Retinal arterial macroaneurysms: risk factors and natural history. *Br J Ophthalmol* 1990;74:595-600.
- 6) Moosavi RA, Fong KC, Chopdar A. Retinal artery macroaneurysms: clinical and fluorescein angiographic features in 34 patients. *Eye (Lond)* 2006;20:1011-20.
- 7) Lavin MJ, Marsh RJ, Peart S, Rehman A. Retinal arterial macroaneurysms: a retrospective study of 40 patients. *Br J Ophthalmol* 1987;71:817-25.
- 8) Ohno-Matsui K, Hayano M, Futagami S, et al. Spontaneous involution of a large retinal arterial macroaneurysm. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:114-7.
- 9) Zhao P, Hayashi H, Oshima K, et al. Vitrectomy for macular hemorrhage associated with retinal arterial macroaneurysm. *Ophthalmology* 2000;107:613-7.
- 10) Steigerwald RD Jr, Pascarella A, Arrico L, et al. Idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis and retinal macroaneurysm treated with indocyanine green dye-enhanced photocoagulation. *Panminerva Med* 2012;54(1 Suppl 4):93-6.
- 11) Russell SR, Folk JC. Branch retinal artery occlusion after dye yellow photocoagulation of an arterial macroaneurysm. *Am J Ophthalmol* 1987;104:186-7.
- 12) Kim DH, Yu HG. Clinical results of vitrectomy in macular hemorrhage from a ruptured retinal artery macroaneurysm. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:961-6.
- 13) Speilburg AM, Klemencic SA. Ruptured retinal arterial macroaneurysm: diagnosis and management. *J Optom* 2014;7:131-7.
- 14) Kim JS, Chae JB, Kim JY, et al. Bevacizumab monotherapy for macular hemorrhage secondary to a retinal arterial macroaneurysm. *J Korean Ophthalmol Soc* 2019;60:323-30.
- 15) Moon SJ, Kim SW, Kim HS, et al. Intravitreal bevacizumab for macular edema secondary to ruptured retinal arterial macroaneurysm. *J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53:522-7.
- 16) Cho WH, Chiang WY, Chen CH, Kuo HK. To treat or not to treat: a clinical series of retinal arterial macroaneurysms: a single-center retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19077.
- 17) Evan Goldhagen B, Goldhardt R. Retinal arterial macroaneurysms: updating your memory on RAM management. *Curr Ophthalmol Rep* 2019;7:73-9.
- 18) Brown DM, Sobol WM, Folk JC, Weingeist TA. Retinal arteriolar macroaneurysms: long-term visual outcome. *Br J Ophthalmol*

- 1994;78:534-8.
- 19) Koinzer S, Heckmann J, Tode J, Roeder J. Long-term, therapy-related visual outcome of 49 cases with retinal arterial macroaneurysm: a case series and literature review. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1345-53.
 - 20) Palestine AG, Robertson DM, Goldstein BG. Macroaneurysms of the retinal arteries. *Am J Ophthalmol* 1982;93:164-71.
 - 21) Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 2006;26:279-84.
 - 22) Tripathy K. Intravitreal bevacizumab for the treatment of vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2017;177:229.
 - 23) Chanana B, Azad RV. Intravitreal bevacizumab for macular edema secondary to retinal macroaneurysm. *Eye (Lond)* 2009;23:493-4.
 - 24) Pichi F, Morara M, Torrazza C, et al. Intravitreal bevacizumab for macular complications from retinal arterial macroaneurysms. *Am J Ophthalmol* 2013;155:287-94.e1.
 - 25) Parodi MB, Iacono P, Ravalico G, Bandello F. Subthreshold laser treatment for retinal arterial macroaneurysm. *Br J Ophthalmol* 2011;95:534-8.
 - 26) Chen YY, Lin LY, Chang PY, et al. Laser and anti-vascular endothelial growth factor agent treatments for retinal arterial macroaneurysm. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6:444-9.

= 국문초록 =

망막대동맥류에서 유리체내 베바시주맙주입술 및 레이저광응고술 병합요법의 치료 효과

목적: 망막대동맥류에서 유리체내 베바시주맙주입술과 레이저광응고술 병합요법의 치료 효과에 대하여 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 망막대동맥류로 인해 시력저하를 호소하는 환자 21명의 21안에 대하여 후향적 연구를 시행하였다. 비슷한 양상의 황반부 종 및 출혈을 동반할 수 있는 질환이 동반된 경우 연구 대상에서 제외하였다. 유리체내 베바시주맙주입술과 레이저광응고술을 병합하여 치료한 11안(병합치료군)과 유리체내 베바시주맙주입술 혹은 레이저광응고술을 단독 치료한 10안(단일치료군)을 비교 분석하였다. 시력, 중심망막두께의 변화, 대동맥류의 크기 및 위치, 혈압, 지질 수치에 대하여 분석하였다.

결과: 평균 나이는 74.0 ± 10.5 세, 평균 경과 관찰 기간은 7.0 ± 5.3 개월이었다. 망막대동맥류의 크기는 병합치료군, 단일치료군에서 $480.00 \pm 292.30 \mu\text{m}$, $328.75 \pm 87.09 \mu\text{m}$ 로 병합치료군이 유의하게 컸다($p=0.002$). 경과 관찰 4개월째 시력은 0.33 ± 0.26 , 0.17 ± 0.29 로 병합치료군에서만 유의한 호전을 보였다($p=0.042$). 4개월째 경과 관찰에서 중심황반두께는 $293.60 \pm 46.10 \mu\text{m}$, $269.00 \pm 48.34 \mu\text{m}$ 로 병합치료군에서만 유의한 감소를 보였다($p=0.043$). 초진과 비교하여 최종 시력이 두 줄 이상 호전된 환자의 비율은 각각 73%, 40%로 유의한 차이가 있었다($p<0.001$).

결론: 망막대동맥류에서 유리체내 베바시주맙주입술과 레이저광응고술 병합치료요법은 시력의 개선과 황반부두께의 감소를 보이는 효과적인 치료 방법이다.

〈대한안과학회지 2021;62(8):1053-1060〉

김태훈 / Tae Hoon Kim

고신대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Kosin University College of Medicine