불응성 특발성 맥락막신생혈관 환자에서 고용량 유리체강내 베바시주맙 주입술의 효과

Effect of High-dose Intravitreal Bevacizumab Injection on Refractory Idiopathic Choroidal Neovascularization

방종욱

Jong Wook Bang

인제대학교 해운대백병원 안과

Department of Ophthalmology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

Purpose: To report the effect of high-dose intravitreal bevacizumab injection on refractory idiopathic choroidal neovascularization.

Case summary: A 43-year-old male presented with vision loss in his right eye 7 days earlier. His best corrected visual acuity was counting fingers at 30 cm. In optical coherence tomography, macular edema, submacular hemorrhage, and subretinal fluid were observed; in FA, foveal leakage was observed. After three intravitreal ranibizumab injections and two intravitreal aflibercept injections, his best corrected visual acuity was 20/800, and macular edema and subretinal fluid persisted. After switching to high-dose intravitreal bevacizumab injection, gradual improvement of best corrected visual acuity and macular structural recovery were observed. After 5 monthly high-dose intravitreal bevacizumab injections, his best corrected visual acuity was 20/125, and macular edema was decreased.

Conclusions: We can consider high-dose intravitreal bevacizumab injection in a refractory idiopathic choroidal neovascularization patient as a treatment option.

Keywords: Bevacizumab; Choroidal neovascularization; Macular edema; Ranibizumab; Subretinal fluid

서론

맥락막신생혈관은 다양한 질환과 연관이 있으며 종종 심각한 시력 저하를 유발한다. 노인에서 맥락막신생혈관은 많은 경우에서 나이 관련황반변성이 원인이 되고, 50세 미만의 젊은 환자에서는 병적근시, 혈관무늬망막병증, 외상, 유전질환, 염증성 질환이 원인이 될 수 있다. 다른 전신질환이나 눈병증이 없는 젊은 환자에서 맥락막신생혈관이 발생한 경우 특발성 맥락막신생혈관이라고 정의된다^[1]. 본원에 내원한 43세 남자 환자로 특발성 맥락막신생혈관을 진단받고

유리체강내 ranibizumab 주입술 3회, 이후 aflibercept 주입술 2회 이후 황반부종 및 망막하액의 양에서 큰 반응을 보이지 않던 환자가 고용량 유리체강내 bevacizumab 주입술 이후 황반부종 감소, 시력 호전을 보인 증례가 있어 이를 보고하고자 한다.

증례보고

본 연구는 후향적으로 의무기록을 분석한 피험자 동의면제 연

Address reprint requests to Jong Wook Bang, MD

Department of Ophthalmology, Inje University Haeundae Paik Hospital, #875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea
Tel: 82-51-797-2310, Fax: 82-51-797-2030
E-mail: bang007bang@gmail.com

Received: 2021. 8. 3.

Revised: 2021. 9. 22.

Accepted: 2021. 10. 6.

Figure 1. (A) A 43-year-old male presented with vision loss in his right eye 7 days prior. On fundus examination, macular edema, subretinal hemorrhage, and hard exudate were observed. (B) In OCT, macular edema, submacular hemorrhage, and subretinal fluid were noted. (C) In FA, foveal leakage was observed. OCT = optical coherence tomography; FA = fluorescein angiography.

구로, 생명의학연구윤리심의위원회의 승인을 받았으며 (IRB 승인 번호: 202001-BM-02), 모든 과정은 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였다. 43세 남자 환자가 7일 전 발생한 우안 시력저하를 주소로 내원하였다. 우안 최대교정시력은 안전수지 10 cm였으며, 좌안 최대교정시력은 1.0이었다. 양안의 안압은 각각 12 mmHg, 13 mmHg로 측정되었다. 세극등현미경검사에서 전안부의 특이 소견은 보이지 않았으나 안저검사에서 우안의 망막하출혈, 망막부종, 경성삼출물이 관찰되었다. 빛간섭단층촬영에서 망막부종, 망막하출혈, 망막하액, 망막색소상피박리가 관찰되었으며, 형광안저혈관조영검사에서 황반부 누출이 관찰되어 특발성 맥락막신생혈관으로 진단 후 유리체강내 ranibizumab 0.5 mg/0.05 mL (Lucentis®, Genentech Inc., San Francisco, CA, USA) 주입술을 시행하였다(Fig. 1). 1차 주사 3주 후 경과관찰에서 우안 시력은 안전수지 30 cm였으며, 망막부종, 망막하출혈, 망막하액, 망막색소상피박리가 그대로 남아 있어, 1차 주사 이후 1달 간격으로 추가 2회를 더 시행하였다. 3차 주사술 이후 환자의 우안 시력은 0.02였으며, 망막부종, 망막하출혈은 감소하였으나 망막하액, 망막색소상피박리가 지속 관찰되어(Fig. 2) 유리체강내 aflibercept 2.0 mg/0.05 mL (Eylea®, Regeneron Pharmaceuticals, New York, NY, USA) 주입술로 전환하였다. Aflibercept 주입술 1회 이후 지속 망막내낭종, 망막하출혈, 망막하액이 관찰되어 8주 후 1회를 추가 시행하였으나 우안 시력은 0.02였고, 빛간섭단층촬영 결과도 비슷하였다(Fig. 3). 지속 치료가 필요함을 설명하였으나 환자 비용 부담으로 유리체강내 bevacizumab (Avastin®, Genentech Inc.) 주입술로 재전환하게 되었고, 이때 전방천자 후 2.5 mg/0.1 mL의 고용량으로 유리체강내 bevacizumab 주입술을 1달 간격으로 시행하였다. 고용량 bevacizumab 주사술 1회 이후 우안 시력은 0.02였고, 망막내낭종, 망막하출혈, 망막하액이 지속 관찰되었다. 3차 고용량 bevacizumab 주사술 시행 이후 우안 시력은 0.04였고, 망막하액 및 망막색소상피박리가 줄어들었다. 4차 고용량 bevacizumab 주사술 이후 우안 시력은 0.06이었고,

Figure 2. (A) After first injection of ranibizumab, macular edema, submacular hemorrhage, and subretinal fluid persisted. (B) After third injection of ranibizumab, submacular hemorrhage decreased but subretinal fluid and pigment epithelial detachment remained.

Figure 3. (A) After first injection of aflibercept, macular edema, submacular hemorrhage, and subretinal fluid were observed. (B) After second injection of aflibercept, submacular hemorrhage and subretinal fluid persisted.

이전보다 더 많은 망막하액이 감소되었다. 한달 후 추가 1회의 주사술을 시행한 결과, 우안 시력은 0.15였으며 망막하액은 관찰되지 않았고, 황반부종 또한 감소되었다. 이후 3개월간 경과관찰에서 우안 시력은 지속 0.15였으며, 안정적으로 황반부 구조가 유지되었다(Fig. 4).

고찰

특발성 맥락막신생혈관의 치료로 광역학 치료와 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술이 고려되고 있으며, 현재 우리나라에서 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술이 1차 치료로 선택

Figure 4. (A) After first injection of high-dose bevacizumab. (B) After second injection of high-dose bevacizumab, submacular hemorrhage and subretinal fluid persisted. (C) After third injection of high-dose bevacizumab, subretinal fluid decreased. (D) After fourth injection of high-dose bevacizumab, inner retinal cysts remained, but subretinal fluid was not observed. (E) After fifth injection of high-dose bevacizumab, macular edema decreased and subretinal fluid was not observed. (F) At 3 month after the fifth injection, the macular structure recovered and there was no recurrence.

된다. 유리체강내 ranibizumab 주입술이 초기와 중기의 특발성 맥락막신생혈관에서 더 나은 시력 예후를 보이며, 중심황반두께를 줄인다는 연구[2]가 있었고, 병변 발현 3개월 전, 후 유리체강내 ranibizumab 주입술 한 군에서 모두 시력 호전의 보고가 있었다[3]. 이를 바탕으로 본 증례에서 유리체강내 ranibizumab 치료를 1차로 선택하였고, 3회 주입술에도 불구하고 시력 호전 및 황반부 구조적 변화의 효과는 제한적이었다. 특발성 맥락막신생혈관의 치료로 유리체강내 aflibercept 주입술을 이용하여 망막하액 감소 및 시력 호전의 경과를 보고한 논문[4]을 토대로 유리체강내 aflibercept 주입술로 전환하여 2회 시행하였으나, 시력은 0.02였고, 망막내낭종, 망막하액, 망막하출혈은 지속 관찰되었다.

연령관련황반변성에서 2.5 mg의 고용량 유리체강내 bevacizumab 주입술이 1.25 mg 용량의 bevacizumab에 비해 시력 개선과 중심황반 두께의 호전에 유의한 차이가 없다는 보고[5]가 있으나, 연령관련황반변성에서 2.5 mg의 고용량 유리체강내 bevacizumab 주입술이 1.25 mg의 bevacizumab 주입술과 비교하여 시력 호전에서 유의한 차이는 보이지는 않았지만 이전 치료에 반응을 보이지 않았던 환자에서 구조적 호전을 보인다는 연구가 있었고[6], 근시성 맥락막신생혈관 환자에서 2.5 mg의 고용량 유리체강내 bevacizumab 주입술 시행 후 2년 경과 관찰에서 최대교정시력 및 중심황반두께의 호전을 보였다는 보고[7] 또한 있어 본 증례에서 고용량 유리체강내 bevacizumab 주입술로 재전환하여 추가 주사를 진행하였다.

고용량 유리체강내 bevacizumab 주입술의 안전에 대한 여러 가지 연구가 있었다. Manzano 등[8]은 토끼눈에서 유리체강내 5.0 mg의 용량 이상에서 유리체 염증이나 전기생리학적, 조직학적 망막 독성은 관찰되지 않았다고 보고하였다. 다른 동물연구 논문에서도 유리체강내 5.0 mg까지의 bevacizumab 주입술 이후 망막 독성은 없었다고 보고하였다[9,10]. 맥락막신생혈관 환자를 대상으로 2.5 mg/0.1 mL의 용량 유리체강내 bevacizumab 주입술을 시행한 연구에서 안압상승이나 망막독성, 유리체염 같은 국소 부작용이나 전신적 부작용은 없었다고 보고하였다[7,11]. 본 연구에서도 시술 전 천방천자를 시행하였고, 안압상승 등 국소, 전신적 부작용은 관찰되지 않았다.

특발성 맥락막신생혈관은 망막하출혈과 삼출을 동반하며, 후기에 반흔을 형성한다는 점에서 연령관련황반변성과 비슷한 병태를 보이지만, 50세 미만의 젊은 나이에서 발생하며, 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술을 통하여 더 나은 시력 호전 예후를 보인다는 점에서 차이가 있다[2]. 다른 약제에 반응하지 않는 연령관련황반변성에서 고용량 유리체강내 bevacizumab 주입술을 시행하였을 때 반복된 주사를 통해 황반부 위축이 일어날 수 있어 시력 호전은 제한적일 수 있으나, 구조적인 호전을 보일 수 있다는 점[6]에서 특발성 맥락막신생혈관의 본 증례에 적용해 보았으며 최대교정시력은 0.15로 호전되었고, 망막하액, 망막하출혈, 망막부종의 호전 소견도 보였다.

본 증례에서는 비용문제와 환자의 약제변경 요청으로 3회의

유리체강내 ranibizumab 주입술 이후 유리체강내 aflibercept 주입술로 전환하게 되었다. 처음 3개월간은 4주 간격 주사술이 이루어졌으나 aflibercept로 전환 이후 8주 간격 주사술을 시행하였다. 4주 간격 유리체강내 ranibizumab 주입술 이후에 망막내액, 망막하액이 완전히 제거되지는 않았으나 일정 수준 감소한 것을 보았을 때 특발성 맥락막신생혈관 환자에서 4주 간격으로 지속하여 유리체강내 ranibizumab 주입술을 시행하였어도 양호한 치료 효과가 있었을 것으로 판단된다. 따라서 특발성 맥락막신생혈관 환자에서 연속적인 4주 간격 유리체강내 ranibizumab 주입술을 시행한 환자와 aflibercept로 전환하여 치료한 환자의 치료 예후 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

연령관련황반변성에서는 ranibizumab, aflibercept, 고용량 bevacizumab의 약제 간 전환을 이용한 많은 연구가 있으나, 특발성 맥락막신생혈관 환자에서 유리체강내 aflibercept 주입술을 이용한 치료 효과의 보고는 드물었다[4]. 우리나라에서 유리체강내 ranibizumab 주입술에 반응하지 않는 특발성 맥락막신생혈관 환자에서 유리체강내 aflibercept 주입술로 전환하여 치료한 보고가 없었고, 또한 고용량 bevacizumab으로 재전환하여 치료한 보고 또한 없었다. 본 증례에서 상기 치료를 통해 시력 호전 및 망막의 구조적 회복을 보였으므로 유리체강내 ranibizumab 주입술에 반응하지 않는 특발성 맥락막신생혈관 환자에서 유리체강내 aflibercept 주입술 및 고용량 bevacizumab 주입술 또한 치료의 선택 사항으로 고려해 볼 수 있겠다.

References

- Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2004;137:496-503.
- Fan C, Ji Q, Wang Y, et al. Clinical efficacy of intravitreal ranibizumab in early and mid-idiopathic choroidal neovascularization. *J Ophthalmol* 2014;2014:382702.
- Donghua T, Jie Y. Intravitreal injections of ranibizumab in treatment of idiopathic choroidal neovascularization. *Int J Clin Exp Med* 2016;9:3780-4.
- Alper HB, Selim B, Gamze M, et al. Treatment of idiopathic choroidal neovascular membrane in young female patient by intravitreal aflibercept injection. *TOOAJ*. 2018;1:48-9. doi:10.32474/TOOAJ.2018.01.000116.
- Modarreszadeh M, Naseripour M, Ghasemi-Falavarjani K, et al. Two different doses of intravitreal bevacizumab for treatment of choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. *J Ophthalmic Vis Res* 2008;3:102-7.
- Yoganathan P, Fastenberg DM, Ferrone PJ. Intravitreal bevacizumab 2.5 mg versus 1.25 mg in exudative age-related macular degeneration: safety and efficacy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3357.
- Chen CH, Wu PC, Chen YJ, et al. Intravitreal injection of 2.5 mg bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization in treatment-naïve cases: a 2-year follow-up. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27:395-400.
- Manzano RP, Peyman GA, Khan P, Kivlicim M. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006;26:257-61.
- Feiner L, Barr EE, Shui YB, et al. Safety of intravitreal injection of bevacizumab in rabbit eyes. *Retina* 2006;26:882-8.
- Shahar J, Avery RL, Heilweil G, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006;26:262-9.
- Lee DK, Kim SH, You YS, Kwon OW. High dose intravitreal bevacizumab for refractory pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol* 2016;30:265-71.

국문초록

불응성 특발성 맥락막신생혈관 환자에서 고용량 유리체강내 베바시주맙 주입술의 효과

목적: 유리체강내 ranibizumab 주입술과 aflibercept 주입술에 반응하지 않은 불응성 특발성 맥락막신생혈관 환자에서 고용량 유리체강내 bevacizumab 주입술 후 시력 호전과 망막부종 감소를 보인 환자를 보고하고자 한다.

증례요약: 43세 남자 환자가 7일 전 발생한 우안 시력저하를 주소로 내원하였다. 최대교정시력은 우안 안전수지 10 cm, 좌안 1.0이었다. 빛간섭단층촬영에서 망막부종, 망막하출혈, 망막하액이 존재하였고, 형광안저혈관조영 검사에서 황반부 누출이 관찰되어 특발성 맥락막신생혈관으로 진단 후 유리체강내 ranibizumab 주입술 3회, aflibercept 주입술 2회 시행하였다. 이후 최대교정시력 0.02였고, 망막부종 및 망막하액이 지속 관찰되어 유리체강내 고용량 bevacizumab 주입술을 시행하였다. 점차로 시력과 망막의 구조적 호전을 보여 총 5회의 유리체강내 고용량 bevacizumab 주입술 이후 최대교정시력은 0.15였고, 망막부종은 감소하였다.

결론: 다른 약제에 반응하지 않는 불응성 특발성 맥락막신생혈관 환자에서 고용량 유리체강내 bevacizumab 주입술을 고려해 볼 수 있겠다.