

## 미숙아 망막병증에서의 유리체강내 베바시주맙 주입술의 효과

### Effect of Intravitreal Bevacizumab Injection on Retinopathy of Prematurity

2015년 대한안과학회지 제56권 제1호에 게재된 Kim et al<sup>1</sup>의 “Stage 3 플러스 징후를 동반한 미숙아 망막병증에서 일차 유리체강내 베바시주맙 주입술의 효과”를 흥미롭게 읽었습니다. 이 논문은 고찰에서 “본 연구에서는 치료 후 평균  $4.6 \pm 2.3$ 일 이후에 plus 징후가 감소하기 시작하였으며 평균  $24.3 \pm 12.4$ 일 후에 plus 징후가 소실되었음을 볼 때, 유리체강내 베바시주맙 주입술 단독치료가 레이저 광응고술 단독 치료나 레이저 광응고술 및 유리체강내 베바시주맙 주입술 병합치료보다 호전속도는 느리다고 결과를 해석할 수 있다.”고 기술하고 있습니다. 그러나 이 주장에는 선뜻 동의하기 어렵습니다.

베바시주맙을 미숙아 망막병증에서 사용하는 가장 큰 이유는 빠른 치료 반응입니다. 레이저는 기존의 유리체강내의 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)를 제거할 수 없으며 오히려 초기에 레이저 화상으로 인해 혈관내피세포성장인자 농도가 상승할 수 있습니다. 그로 인해 안저소견의 호전에 좀 더 시간이 소요되고 그 사이에 병기가 진행할 수 있다는 단점이 있습니다. 베바시주맙은 유리체강내 혈관내피세포성장인자의 농도를 즉각적으로 내릴 수 있어 늦은 치료 반응에 의한 신생혈관의 증식을 최소화할 수 있습니다.

이전의 연구에서 베바시주맙 주사 후 즉각적인 유리체강내의 혈관내피세포성장인자 농도의 감소를 보고하였으며<sup>2</sup> 이는 플러스 징후의 호전으로 이어질 것으로 예상됩니다. 또한 미숙아 망막병증에서 베바시주맙을 유리체강내 주사한 기존의 연구에서도 즉각적인(2-6일) 플러스 징후의 퇴행(regression)을 보고하여 본 연구와 상반된 결과를 보이고 있습니다.<sup>3</sup>

기존의 여러 결과들과 상반되는 결과와 해석을 보이는 본 논문의 결과에 대해서 다음과 같이 생각합니다. 첫째는 본 논문의 방법에서 “시술 후 1주 이내에 첫 안저검사를 시

행하고, 이후 1개월까지는 1주 간격으로 안저를 관찰하였으며”라고 기술되어 시술 첫 2주 동안 3회 미만의 안저검사가 이루어진 것으로 사료됩니다. 이는 플러스 징후의 변화가 일어나고 수일이 지나서 인지되어 플러스 징후의 변화 시점이 실제 변화 시점보다 나중으로 기술되었을 가능성이 있습니다. 둘째는 안저검사 후 플러스 징후를 기술하는 것에는 주관적인 차이가 발생합니다. 한때 4사분면에 표준사진의 혈관변화로 정의되던 플러스 징후가 2사분면으로 줄어들고 pre-plus disease의 개념이 도입된 것은 혼란과 주관적인 차이를 더 조장할 가능성이 있습니다. 특히 후향적인 연구에서 검사자가 동일하지 않은 환경이라면 플러스 징후의 양성과 음성, 지속과 소실의 기록은 일관성을 유지하기 힘들 수도 있습니다. 마지막으로 연구 안에서 다른 치료를 한 군과 직접적으로 비교하지 않고 기존의 논문의 결과와 비교하였으며 특히 본 논문에서 사용한 베바시주맙의 용량이 일정하지 않고 기존의 보고에서 사용된 용량보다 낮기 때문에 이것으로 인한 영향 또한 배제할 수 없습니다.

결론적으로 유리체강내 베바시주맙 단독주사가 다른 치료에 비해 느린 호전을 보인다는 해석은 부족함이 있다고 생각합니다.

김유철

계명대학교 의과대학 동산의료원 안과학교실

## 참고문헌

- 1) Kim SE, Rim TH, Lee CS. Effect of primary intravitreal bevacizumab injection on stage 3 retinopathy of prematurity with plus signs. J Korean Ophthalmol Soc 2015;56:62-9.
- 2) Beer PM, Wong SJ, Hammad AM, et al. Vitreous levels of unbound bevacizumab and unbound vascular endothelial growth factor in two patients. Retina 2006;26:871-6.
- 3) Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. J Ocul Pharmacol Ther 2011;27:623-7.

## 답변

먼저 저희 논문을 관심 있게 읽어 주시고 부족한 점을 지적하여 주셔서 감사합니다. 본 연구에서 저희는 “유리체강내 베바시주맙 주입술 단독치료가 레이저 광응고술 단독 치료나 레이저 광응고술 및 유리체강내 베바시주맙 주입술 병합치료보다 호전속도는 느리다고 결과를 해석할 수 있다”라고 서술하였습니다. 이는 호전이 시작될 때까지의 초기 반응속도를 이야기하는 것이 아닌 plus 징후가 완전히 퇴행될 때까지 걸리는 시간이 길다는 의미로 서술한 점을 우선 말씀 드립니다. 지적하신 것처럼 다른 연구들과 같은 조건에서 시술과 관측을 한 결과가 아니기에 단정적으로 직접 비교하는 건 무리가 있을 수 있다는 점에 동의합니다. 사실 미숙아 망막증에서 유리체강내 베바시주맙 주입술에 대한 경험이 점점 쌓이면서 치료 반응이 초기에 느꼈던 것 보다는 더 빠른 것으로 저자들도 경험을 하고 있습니다.

본 연구에서는 plus 징후 변화에 대한 분석을 소실 시작 시점과 완전 소실까지의 기간 두 가지로 시행했습니다. 언급하신 것처럼 후향적 연구 설계상 술 후 매일 경과관찰을 시행한 것이 아니므로 plus 징후의 소실 시작 시점에 대한 관찰이 늦어졌을 가능성은 있습니다. 술 후 경과 관찰은 단일 관찰자에 의해 시행되어 plus 징후 변화에 대한 기록의 일관성은 유지되었다고 생각하나, pre-plus의 개념을 도입하여 plus 징후의 유무 및 완전 소실에 대해 좀 더 엄격한 판단을 한 것이 다른 연구들에 비해 plus 징후 완전 소실까지의 기간이 더 오래 걸린 것으로 판단했을 가능성도 마찬가지로 있다고 생각합니다. 마지막으로 언급하신 치료 약물 용량에 관해 설명을 드리면 미숙아 망막증에서 베바시주맙

용량은 현재 표준화된 용량 없이 다양한 용량들이 연구들에서 이용되고 있습니다.<sup>1,3</sup> 본 연구에서는 높은 용량(0.625 mg)<sup>3</sup>과 낮은 용량(0.25 mg)을 사용한 두 환자군이 연구에 포함되었고 이 두 군 사이에서 plus 징후가 호전 및 소실되기까지 걸린 기간에 대해 의미 있는 차이를 보이지 않아 다른 연구들과의 차이가 치료약물 용량의 차이로 인한 가능성은 미미하거나 없을 것으로 생각하고 있습니다. 그러나 적은 환자수와 후향적 연구가 갖는 제한점 등을 고려해 판단해야 할 것입니다. 미숙아 망막병증에서 베바시주맙의 안전 용량에 대한 기준은 확립되어 있지 않으므로 기준에 보고된 용량의 절반 이하 낮은 용량으로도 유용한 치료효과를 나타냈다는 사실은 긍정적인 결과로 해석할 수도 있을 것으로 판단해 이 부분에 대한 추가연구를 계획하고 있습니다. 좋은 의견 감사드립니다.

이승규

연세대학교 의과대학 안과학교실

## 참고문헌

- 1) Lee JY, Chae JB, Yang SJ, et al. Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2010;248:1257-62.
- 2) Choi W, Heo H. Effect of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab injection on zone I retinopathy of prematurity. J Korean Ophthalmol Soc 2012;53:120-6.
- 3) Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med 2011;364:603-15.