



Aggressive 및 1형 미숙아망막병증에서 베바시주맙과 라니비주맙 주사 효과 비교

Comparison of Intravitreal Bevacizumab and Ranibizumab Injections in Aggressive and Type 1 Retinopathy of Prematurity

강규민 · 장지혜

Kyumin Kang, MD, Ji Hye Jang, MD, PhD

계명대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: To investigate the differences in treatment effects between primary intravitreal bevacizumab injections and ranibizumab injections in type 1 retinopathy of prematurity (ROP) and aggressive ROP.

Methods: We retrospectively analyzed the medical records of 61 eyes from 32 premature infants who underwent primary intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injections for ROP. Patients with type 1 or aggressive ROP were divided into two groups: the intravitreal bevacizumab injection group and the ranibizumab injection group. We analyzed the period until plus disease disappeared after the first injection, reactivation, additional treatment, and the primary treatment success rate (cases in which retinal vessels formed to the periphery without additional treatment after the first injection).

Results: In the type 1 ROP group, the primary treatment success rates for 16 patients (30 eyes) in the bevacizumab injection group and 6 patients (12 eyes) in the ranibizumab injection group were 100.0% and 91.7%, respectively. In the aggressive ROP group, the primary treatment success rates for 5 patients (9 eyes) in the bevacizumab injection group and 5 patients (10 eyes) in the ranibizumab injection group were 55.6% and 60.0%, respectively. In both type 1 and aggressive ROP, there were no significant differences in the period until plus disease disappeared after the first injection, reactivation rate, or additional treatment rate depending on the type of anti-VEGF.

Conclusions: Bevacizumab and ranibizumab demonstrated similar efficacy in type 1 ROP and aggressive ROP. However, because aggressive ROP required additional treatment more frequently regardless of the type of anti-VEGF used, close follow-up after the primary injection is essential.

J Korean Ophthalmol Soc 2023;64(9):784-792

Keywords: Bevacizumab, Intravitreal injections, Ranibizumab, Retinopathy of prematurity

■ **Received:** 2023. 3. 24. ■ **Revised:** 2023. 4. 13.

■ **Accepted:** 2023. 8. 22.

■ Address reprint requests to **Ji Hye Jang, MD, PhD**
 Department of Ophthalmology, Keimyung University Dongsan Medical Center, #1035 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea
 Tel: 82-53-258-4545, Fax: 82-53-258-4558
 E-mail: mjmom99@naver.com

* This study was made possible with the 2021 SAMSUNG Eye Hospital Grant.

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

미숙아망막병증은 미숙아에서 망막혈관의 비정상적인 발달로 인해 발생하는 질환으로,¹ 망막혈관이 형성된 부위와 형성되지 않는 망막의 접합부(vascular-avascular retinal junction) 또는 혈관화된 망막 내에서 신생혈관 증식이 일어나면서 견인 망막박리로 진행된다.^{1,2} 이는 소아 저시력 형성 및 실명의 주요 원인 중 하나로, 시기 적절한 선별검사와 치료가 이루어지면 실명을 예방할 수 있다.³

2003년 Early Treatment of Retinopathy of Prematurity⁴

© 2023 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.

연구에서는 미숙아망막증에서 치료를 고려해야 할 최초의 시점을 1형 미숙아망막증으로 정하였다. 그러나 일부 미숙아망막증은 plus disease가 매우 뚜렷하고 병변의 경계가 불명확한 편평한 신생혈관이 경계 부위뿐만 아니라, 혈관이 형성된 망막 내에서 관찰이 되며, 진행 과정이 단계별로 진행되지 않고 아주 급격히 진행하여 조기에 망막박리가 생기는 소견들이 보여, 이를 aggressive posterior 미숙아망막증으로 명명하였다.⁵ 2021년도 International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 3rd edition (ICROP3)에서는 이러한 특징을 가진 미숙아망막증이 병변의 위치보다는 특징적인 신생혈관 형성 및 진행 속도(tempo)가 더 중요하다고 논의하여 aggressive 미숙아망막증으로 명칭을 변경하였다.⁶ Aggressive 미숙아망막증은 1형 미숙아망막증과 비교하면 발생 시기가 빠르고 진행 속도도 매우 빨라서 보다 적극적인 눈 검사와 치료가 필요하며, 레이저 또는 항혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF) 주사 치료에도 불구하고 망막 박리로 진행할 빈도가 높은 것으로 알려져 있다.^{6,7} 그러나 아직까지 aggressive 미숙아망막증의 선별검사에 대한 가이드라인이나 명확한 치료 프로토콜은 정해진 것이 없다.

혈관내피성장인자는 망막혈관의 발달과 미숙아망막증의 진행에 핵심 역할을 하며,^{8,9} The Bevacizumab Eliminate the Angiogenic Treat (BEAT)-ROP 연구,¹⁰ The RAnibizumab compared with laser therapy for the treatment of Infants BOm prematurely With retinopathy of prematurity (RAINBOW) 연구¹¹ 등을 통해 미숙아망막증에 있어 항혈관내피성장인자 주사에 대한 많은 임상 연구들이 이루어져 왔다. 항혈관내피성장인자 주사는 레이저 치료에 비해 전신마취에 의한 위험이 없고 임상적 반응이 빠르며 망막의 영구적 손상을 일으키지 않고 미성숙 망막(immature retina)에서의 혈관 발달을 유지시켜 준다는 장점이 있다.¹²

국내에서는 베바시주맵(Avastin[®], Genentech Inc., San Francisco, CA, USA)을 off-label로 미숙아망막증에 사용해 오다가, 2021년 1월부터 식품의약품안전처에서 라니비주맵(Lucentis[®], Novartis Pharmaceutical Co, East Hanover, NJ, USA)을 미숙아망막증 치료제로 승인하여 사용할 수 있다. 보험 적용 대상 질환은 아니기에 약제에 대한 치료비 부담이 있으나, 라니비주맵이 베바시주맵에 비해 반감기가 짧아¹³ 전신에 미치는 영향이 적어 향후 국내에서 미숙아망막증 치료제로 사용량이 급증할 것으로 생각된다. 그러나 현재 1형 미숙아망막증에서 베바시주맵과 라니비주맵의 효과 및 재활성화 정도에 대한 연구¹⁴⁻¹⁶들은 있으나, aggressive 미숙아망막증에서는 아직 거의 연구된 바가 없는 실정이다.

이에 본 연구에서는 aggressive 미숙아망막증과 1형 미숙아망막증 환아에서 일차 유리체강 내 항혈관내피성장인자 주사의 치료 반응 및 효과에 대해 알아보고, 유리체강 내 베바시주맵 주입술과 라니비주맵 주입술 간의 치료 효과도 비교해 보고자 하였다.

대상과 방법

2018년 1월부터 2021년 12월까지 계명대학교 동산병원에서 미숙아망막증의 일차 치료로 유리체강 내 항혈관내피성장인자 주입술을 시행하고 월경후연령 70주까지(70 ± 3주) 추적 관찰을 마친 미숙아들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 치료가 필요한 눈은 ICROP3⁶ 기준으로 1형 미숙아망막증과 aggressive 미숙아망막증으로 나누었다. 1구역에서 병기(stage)에 관계없이 plus disease를 동반한 경우, 1구역에서 plus disease는 보이지 않으나 병변의 경계 부위에 신생혈관을 동반한 경우, 2구역에서 plus disease를 동반하면서 융기(ridge) 이상의 병변이 관찰되는 경우에는 1형 미숙아망막증으로, plus disease가 매우 심하면서 미숙아망막증의 진행 속도가 빠르고 망막 내 또는 뚜렷하지 않는 혈관무형성 망막과 혈관화된 망막 경계 부위에 신생혈관 또는 망막혈관 이상이 관찰되는 경우에는 aggressive 미숙아망막증으로 정하였다. 치료받은 환자의 성별, 재태 기간, 출생 체중, 미숙아 첫 눈 검사 시기, 첫 번째 항혈관내피성장인자 주입술을 시행한 시기, 항혈관내피성장인자 종류(베바시주맵 또는 라니비주맵), 주사 후 plus disease가 소실되는데 걸린 기간, 재활성화 여부, 추가 치료를 시행한 경우 그 치료 방법과 시기를 조사하였다.

치료가 필요한 미숙아망막증에서 일차 치료로 레이저 치료를 시행하거나 레이저와 함께 항혈관내피성장인자 주입술을 시행한 복합 치료(combination treatment)를 한 경우 혹은 유리체절제술 같은 유리체-망막수술을 시행한 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 또한 추적검사가 완료되기 전에 사망하거나 검사가 중단된 경우, 타병원으로 전원한 경우에는 제외하였다. 다만 미숙아망막증 진행으로 타병원으로 전원하여 추가 치료로 수술을 받은 경우는 치료 실패로 간주하였다.

본 연구는 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며, 계명대학교 동산병원 임상연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받고 진행하였다(승인번호 2021-10-026).

검사 및 치료 방법

모든 미숙아 눈 검사 및 치료는 1명의 숙련된 망막전문의

(J.J.H.)에 의해 수행되었다. 안저검사는 도상검안경 및 공막누르개를 이용하였고, 안저 사진은 광각안저카메라(RetCam™, Clarity Inc., Pleasanton, CA, USA)를 통해 촬영하였다. 안저검사 후 항혈관내피성장인자 주사 치료가 필요하다고 판단되는 경우, 가능한 한 48시간 이내로 최대한 빨리 주사 시술을 시행하는 것을 원칙으로 하였고, 보호자의 치료 결정 및 동의 문제로 시간이 지체될 경우에는 최대 7일 이내에 시행하였다. 주사 시행 전 환아들의 보호자에게 유리체강 내 항혈관내피성장인자 주사에 대한 효과 및 발생할 수 있는 부작용에 대해 충분히 설명한 후, 보호자의 동의 하에 시행하였다.

2018년 1월부터 2020년 12월까지의 베바시주맵을 0.625 mg/0.025 mL(황반부종 및 습성 황반변성 치료 시 성인 용량의 절반) 용량으로 주사하였고, 2021년 1월부터 2021년 12월까지의 라니비주맵을 0.2 mg/0.02 mL (RAINBOW study에서 시행한 용량과 동일 용량) 용량으로 주사하였다.

주사 전 proparacaine hydrochloride (Paracaine®, Hanmi, Seoul, Korea)로 국소마취를 시행하였고, 항혈관내피성장인자 제제를 30게이지(gauge) 바늘을 이용하여 윤부로부터 0.5-1.0 mm 떨어진 지점에서 수직으로 꽃아 섬모체 루름부를 통해 유리체강 내로 주사하였다. 주사 후 일주일간 levofloxacin (Cravit®, Santen Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan) 항생제 안약을 하루 4번 점안하였다.

추가 치료 및 치료 성공의 기준

치료 경과가 양호한 경우에는 월경후연령 45주 이전까지는 1주마다, 월경후연령 45주에서 55주 사이에는 2주 간격, 그 이후로는 3주 간격으로 안저검사를 시행하였다. 재활성화 및 추가 치료가 필요할 경우에는 1주일마다 확인하였고, 추가 치료를 시행할 경우에는 망막이 안정될 때까지 1주 간격으로 검사를 시행하였다.

일차 치료 후에도 plus disease가 여전히 지속되거나 병변의 소실이 덜 이루어져 4주 이내에 다시 치료한 경우는 치료 부족(insufficient treatment)으로 정의하였고, 4주 이후에 plus disease가 소실되었다가 다시 나타나거나 전진부(advanced edge)에 병변이 다시 나타나면 재활성화(reactivation)로 정의하였다. 치료 부족 및 ridge 이상의 재활성화 소견이 보이면 추가 치료(additional treatment)를 시행하였다. 이때는 항혈관내피성장인자 주사 치료, 레이저 치료술, 주사 치료와 동시에 레이저 치료 시행하는 복합 치료술 중에 하나를 선택하여 시행하였다.

일차 치료 성공(primary treatment success)은 첫 주사 시술 후 추가 치료 없이 망막혈관이 주변부까지 형성이 된 경우로, 최종 치료의 성공(final treatment success)은 재활성화

의 유무 및 추가 치료에 관계없이 최종적으로 망막박리로 진행하지 않고 망막혈관이 형성이 된 경우로 정하였다. 치료 후 망막박리의 진행으로 유리체-망막수술을 해야 하는 경우, 심한 미숙아망막병증으로 망막검사가 불가능하거나 추가 치료를 포기한 경우 치료의 실패로 간주하였다. 미숙아망막병증이 진행하여 타병원으로 전원해서 유리체-망막수술을 추가로 시행한 경우도 치료 실패로 간주하였다. 또한, 추적 관찰 기간 중에 약제 사용에 따른 이상 반응 여부 및 유해 사례가 있었는지도 모니터링하였다.

통계 분석

IBM SPSS ver. 23.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 프로그램을 사용하여 모집된 자료들에 대한 통계적 분석을 시행하였다. 범주형 자료 분석에는 카이제곱 검정 또는 피셔의 정확검정을, 연속형 자료에는 독립표본 *T* 검정을 이용하였고, *p*값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

미숙아 32명(61안) 중에서 1형 미숙아망막병증으로 일차 유리체강 내 항혈관내피성장인자 주사 치료를 받은 경우는 22명(42안), aggressive 미숙아망막병증으로 주사 치료를 시행받은 경우는 10명(19안)이었으며, 환자군별 특성은 Table 1에 정리하였다.

1형 미숙아망막병증군과 aggressive 미숙아망막병증군에 따른 유리체강 내 항혈관내피성장인자 주사 치료 반응 결과는 Table 2와 같다. 유리체강 내 항혈관내피성장인자 주사 후 plus disease가 호전되는 데 걸린 기간은 1형 미숙아망막병증군에서 17.3 ± 16.2일, aggressive 미숙아망막병증군에서 13.5 ± 12.6일로 두 군 간 유의한 차이가 없었다(*p*=0.192). 추가 치료 없이 재활성화가 자연 퇴화(regression)된 경우도 두 군 간 유의한 차이는 없었다(*p*=0.114). 치료 부족 및 재활성화로 추가 치료가 필요한 경우는 1형 미숙아망막병증군에서 1안(2.4%, 재활성화), aggressive 미숙아망막병증군에서 8안(42.1%, 2안은 치료 부족, 6안은 재활성화)으로, 두 군 간 유의한 차이를 보였다(*p*<0.001). 일차 치료 성공률은 1형 미숙아망막병증에서 97.6%, aggressive 미숙아망막병증에서 57.99%로, 일차 항혈관내피성장인자 주사는 1형 미숙아망막병증에서 보다 좋은 치료 효과를 보였다(*p*<0.001). 전체 경과 관찰 기간 동안 유리체출혈 및 안내염 등 안과적 부작용은 관찰되지 않았다.

1형 미숙아망막병증군에서 일차 치료로 베바시주맵을 주사한 군과 라니비주맵을 주사한 군 간에 재태연령, 출생 체중,

Table 1. Demographic characteristics of subject patients

Parameters	Type 1 ROP (n = 22, 42 eyes)	Aggressive ROP (n = 10, 19 eyes)	p-value*
Gender, men	15 (68.2)	6 (60.0)	0.396
Gestational age (weeks)	27.1 ± 1.8 (23.6-30.3)	25.9 ± 2.3 (23.7-31.0)	0.028
Birth weight (g)	917.9 ± 241.3 (460-1,460)	834.2 ± 370.2 (540-1,820)	0.296
PMA of initial examination (weeks)	32.3 ± 1.2 (29.4-34.6)	31.3 ± 1.3 (30.0-34.6)	0.008
PMA at primary treatment (weeks)	38.5 ± 3.3 (34.3-47.9)	35.1 ± 2.0 (32.9-40.6)	<0.001
Anti-VEGF injection at primary treatment			0.070
Bevacizumab (eyes)	30	9	
Ranibizumab (eyes)	12	10	

Values of gestational age, birth weight, PMA of initial examination, PMA at primary treatment of each group are presented as mean ± standard deviation (minimum-maximum) and otherwise are presented as number (%).

ROP = retinopathy of prematurity; PMA = postmenstrual age; VEGF = vascular endothelial growth factor.

*p-values are derived using the independent t-test in continuous variables and chi-square test in categorical variables.

Table 2. Comparison of treatment response of the anti-vascular endothelial growth factors agent in type 1 ROP and aggressive ROP

Parameters	Type 1 ROP (n = 22, 42 eyes)	Aggressive ROP (n = 10, 19 eyes)	p-value*
Periods of plus disease disappearance after the primary treatment (days)	17.3 ± 16.2	13.5 ± 12.6	0.192
Reactivation, not requiring treatment	14 (33.3)	2 (10.5)	0.114
Additional treatment (eyes)	1 (2.4)	8 (42.1)	<0.001
Insufficient treatment	0 (0.0)	2 (10.5)	0.093
Reactivation, requiring treatment	1 (2.4)	6 (31.6)	0.027
Additional treatment type			
Anti-VEGF injection	1	0	
Lasers ablation	0	8	
Primary treatment success (eyes)	41 (97.6)	11 (57.9)	<0.001
Finally treatment success (eyes)	41 (97.6)	19 (100.0)	1.000
Reason for failure of treatment			
Progression to RD ROP	1	0	
Invisible or hazy ocular media	0	0	

Values are presented as number (%) or mean ± standard deviation.

ROP = retinopathy of prematurity; VEGF = vascular endothelial growth factor; RD = retinal detachment.

*p-values are derived using the independent t-test in continuous variables and chi-square test in categorical variables.

첫 주사 치료 시기는 유의한 차이가 없었다. Plus disease가 소실되는데 걸린 기간은 베바시주맵 주사군에서 18.8 ± 17.5일, 라니비주맵 주사군에서 13.5 ± 12.1일로 라니비주맵 주사군이 조금 더 빨랐으나 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.347). 재활성화되었으나 추가 치료 없이 자연 퇴화된 경우가 두 군 모두 33.3% 발생하였고, 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 일차 치료 성공률은 베바시주맵 주사군과 라니비주맵 주사군에서 각각 100%, 91.7%였다(p=0.286) (Table 3). 추가 치료를 한 1안은 4주 이후에 라니비주맵 주사를 추가로 시행하였음에도 호전을 보이지 않아 레이저

치료를 시행하였으며, 이후 국소망막박리로 진행하여 타병원으로 전원하여 공막돌출술을 시행하였다(Fig. 1).

Aggressive 미숙아망막병증군에서 일차 치료로 베바시주맵을 주사한 군과 라니비주맵을 주사한 군 간에도 재태연령, 출생 체중, 첫 주사 치료 시기, plus disease가 소실되는데 걸린 기간은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 추가 치료 없이 재활성화가 자연 퇴화된 경우가 베바시주맵 주사군에서는 2안이었으나, 라니비주맵 주사군에서는 없었다. 치료 부족 및 재활성화로 추가 치료를 요한 경우는 베바시주맵 주사군에서 4안(44.4%), 라니비주맵 주사군에서 4안

Table 3. Comparison of bevacizumab injection subgroup and ranibizumab injection subgroup in type 1 ROP

Parameters	Bevacizumab injection (30 eyes)	Ranibizumab injection (12 eyes)	<i>p</i> -value*
Gestational age (weeks)	27.5 ± 1.5	26.3 ± 2.4	0.135
Birth weight (g)	953.7 ± 257.4	828.3 ± 173.6	0.130
PMA of initial examination (weeks)	32.1 ± 1.3	32.6 ± 0.8	0.279
PMA at primary treatment (weeks)	38.5 ± 2.4	38.5 ± 5.0	0.958
Periods of plus disease disappearance after the primary treatment (days)	18.8 ± 17.5	13.5 ± 12.1	0.347
Reactivation, not requiring treatment	10 (33.3)	4 (33.3)	1.000
Additional treatment (eyes)	0 (0.0)	1 (8.3)	0.286
Insufficient treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Reactivation, requiring treatment	0 (0.0)	1 (8.3)	0.286
Primary treatment success (eyes)	30 (100.0)	11 (91.7)	0.286
Finally treatment success (eyes)	30 (100.0)	11 (91.7)	0.286

Values of gestational age, birth weight, PMA of initial examination, PMA at primary treatment, periods of plus disease disappearance after primary treatment of each group are presented as mean ± standard deviation and otherwise are presented as number (%).

ROP = retinopathy of prematurity; PMA = postmenstrual age.

**p*-values are derived using the independent *t*-test in continuous variables and chi-square test in categorical variables.

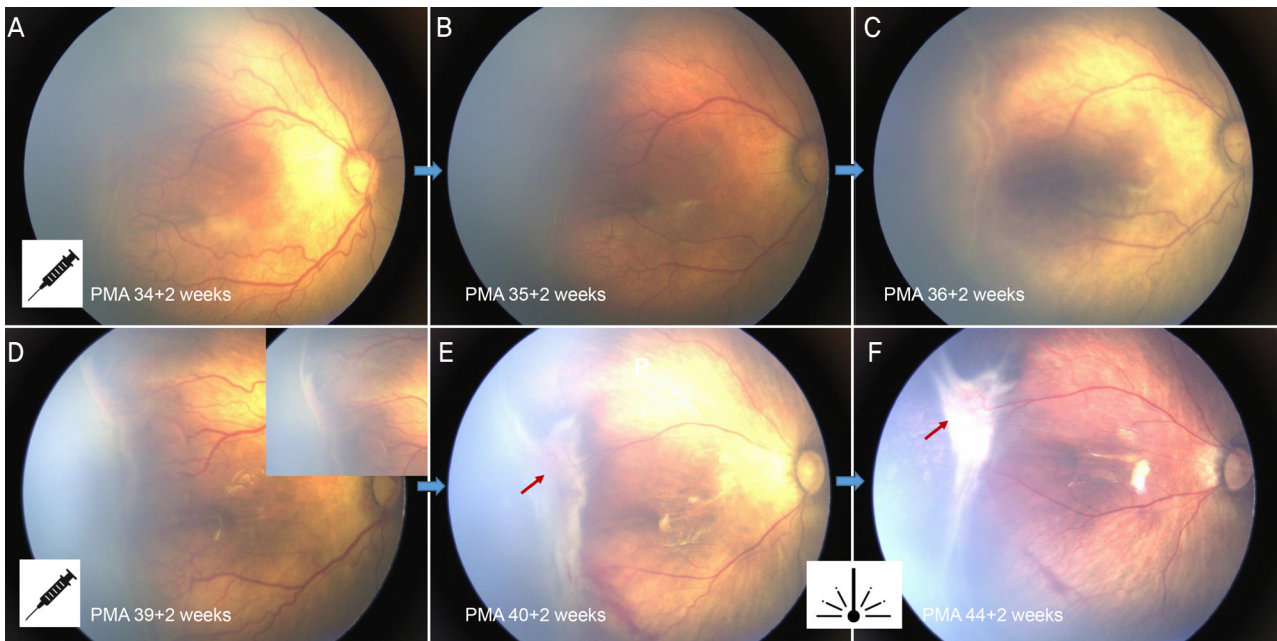


Figure 1. A case of retinal detachment after intravitreal ranibizumab injection in type 1 retinopathy of prematurity. (A) Fundus image of the right eye during ranibizumab injection at 34 + 2 weeks of postmenstrual age (PMA). (B, C) Fundus images at 35 + 2 weeks and 36 + 2 weeks of PMA, demonstrating reactivation at original lesion. (D) Fundus image at additional injection of ranibizumab. (E) Fundus image at 40 + 2 weeks of PMA, demonstrating focal retinal detachment (red arrow) and vitreous traction. (F) Fundus image at 44 + 2 weeks of PMA shows further worsening of focal retinal detachment (red arrow) despite of additional laser ablation.

(40.0%)으로, 유사한 비율로 발생하였다($p=1.000$). 8안 모두 추가 치료로 레이저 치료를 시행하였으며, 최종적으로 망막박리로 진행되지 않고 망막혈관이 잘 형성되었다. Aggressive

미숙아망막병증군에서 베바시주맙 주사군의 일차 치료 성공률은 55.6%, 라니비주맙 주사군의 일차 치료 성공률은 60%였으며($p=1.000$), 최종적으로 치료 실패를 보인 눈은

없었다(Table 4).

고 찰

본 연구에서는 미숙아망막병증 형태(1형 vs. aggressive)에 따른 항혈관내피성장인자 치료 효과를 비교하였고, 또한 1형 미숙아망막병증에서의 베바시주맵과 라니비주맵의 치료 효과 및 aggressive 미숙아망막병증에서의 베바시주맵과 라니비주맵의 치료 효과도 비교하였다.

그 결과를 요약하면 다음과 같다. 1) 1형 및 aggressive 미숙아망막병증 간의 최종 치료 성공률은 유의한 차이가 없었으나, 첫 주사 후 일차 성공률은 aggressive 미숙아망막병증 군에서 유의하게 낮았다. 2) 1형 미숙아망막병증에서는 주사 후 재활성화가 발생하더라도 추가 치료를 요하지 않는 경우가 많았다. 3) 치료 부족 또는 재활성화로 추가 치료가 필요한 경우는 1형보다 aggressive 미숙아망막병증에서 더욱 흔하게 나타났다. 4) 1형 미숙아망막병증에서 베바시주맵과 라니비주맵 간의 주사 치료 효과가 비슷하였고, aggressive 미숙아망막병증에서도 항혈관내피성장인자 주사 종류에 관계없이 치료 효과가 비슷하였다. 이에 항혈관내피성장인자 주사 종류보다는 미숙아망막병증의 유형이 치료 효과에 더 영향을 줄 수 있었다.

항혈관내피성장인자 제제는 미숙아망막병증의 일차 치료로 점점 더 많이 사용되고 있는데, 베바시주맵, 콘베르셉트(conbercept),¹⁷ 애플리버셉트(aflibercept)¹⁸는 현재 미승인

상태이며, 라니비주맵만이 유럽에서 처음 허가를 받아 국내에도 2021년도에 승인받았다. 현재 국내에서 가장 많이 사용되는 약제는 베바시주맵과 라니비주맵이지만,^{15,19,20} 아직 적절한 주사 용량, 사용 횟수, 장기적인 안구 및 전신 효과에 관한 데이터는 제한적이다. 또한, 서로 다른 항혈관내피성장인자 제제 간의 일대일 비교(head to head study)도 부족한 상태이다.

항혈관내피성장인자 주사 후 망막혈관 형성 속도는 이전과 달리 느리지며, 미숙아망막병증이 불완전하게 퇴행되거나 완전히 퇴행 후 망막혈관이 제대로 형성되지 않으면 재활성화가 잘 발생하게 된다.^{6,21} 주사 치료 후 발생하는 재활성화는 주로 월경후연령 45주에서 55주 사이에 발생하여,²² 항혈관내피성장인자 제제의 선택 및 용량에도 영향을 받는다고 알려져 있다.^{23,24} 재활성화의 정의는 여러 문헌에 따라 다르게 정의되어 있으며, 재활성화의 단계는 추가 치료 없이 퇴행하는 경계선(demarcation line)에서부터 추가 치료가 필요한 단계까지 다양하게 나타난다. 본 연구에서는 첫 주사 후 융기(ridge) 이상의 병변이 관찰되면 치료가 필요한 단계로 판단하고, 추가 치료를 시행하였다. 1형 미숙아망막병증에서 재활성화가 발생하더라도 추가 치료 없이 자연 퇴행하는 경우가 많았던 반면에, aggressive 미숙아망막병증에서는 추가 치료가 필요한 재활성화가 더 잘 발생하였다. 그러므로 aggressive 미숙아망막병증의 경우에는 추가 치료가 필요할 위험이 높아 주사 치료 후 추적 관찰을 조금 더 면밀하게 해야 할 것이다.

Table 4. Comparison of bevacizumab injection subgroup and ranibizumab injection subgroup in aggressive retinopathy of prematurity

Parameters	Bevacizumab injection (9 eyes)	Ranibizumab injection (10 eyes)	p-value*
Gestational age (weeks)	26.4 ± 2.3	25.5 ± 2.3	0.401
Birth weight (g)	783.3 ± 133.4	880.0 ± 503.3	0.571
PMA of initial examination (weeks)	30.1 ± 1.4	31.7 ± 1.0	0.218
PMA at primary treatment (weeks)	35.9 ± 2.5	34.5 ± 1.1	0.151
Periods of plus disease disappearance after the primary treatment (days)	17.9 ± 17.3	7.0 ± 5.2	0.079
Reactivation, not requiring treatment	2 (22.2)	0 (0.0)	0.211
Additional treatment (eyes)	4 (44.4)	4 (40.0)	1.000
Insufficient treatment	2 (22.2)	0 (0.0)	0.211
Reactivation, requiring treatment	2 (22.2)	4 (40.0)	0.628
Primary treatment success (eyes)	5 (55.6)	6 (60.0)	1.000
Finally treatment success (eyes)	9 (100.0)	10 (100.0)	-

Values of gestation age, birth weight, PMA of initial examination, PMA at primary treatment, of each group are presented as mean ± standard deviation and otherwise are presented number (%).

PMA = postmenstrual age.

* p-values are derived using the independent t-test in continuous variables and chi-square test in categorical variables.

일차 주사 치료 후 치료 부족 및 재활성화에 대한 추가 치료에 대한 가이드라인은 정해진 바 없는 상태이지만, RAINBOW study⁶에서는 각 눈에 라니비주맙을 최대 2회 정도 주사하는 것에 대해 허용을 하였다. Martínez-Castellanos et al²⁵은 1형 미숙아망막병증에서 베바시주맙을 주입 후 치료 실패 및 재활성화에 대한 치료 알고리즘을 제안하였는데, 진행된 가장자리에서 편평한 신생혈관이 관찰되는 경우에는 항혈관내피성장인자 주사를 반복하고, 용기 병변에서 유리체 견인이 관찰되는 경우에는 유리체절제술을 시행할 것을 권고하였다. Garcia Gonzalez et al²⁶은 aggressive 미숙아망막병증에서 베바시주맙을 주입 후 주변부 지속적 무혈관성 망막(peripheral persistent avascular retina)에 예방적 레이저 치료를 실시하니, 치료 실패 비율이 낮았다고 보고하였다. 본 연구에서는 라니비주맙을 일차 주사한 1형 미숙아망막병증 환자 1안에서 유리체 견인이 있음에도 라니비주맙을 추가 주사하였고, 나중에는 견인 부위가 국소망막박리로 진행되어 수술을 시행하였다. 또한, aggressive 미숙아망막병증에서는 추가 치료가 필요한 경우 모두 레이저 치료를 선택하여 최종 치료 성공률을 높였다. 이에 추가 치료를 하고자 결정할 때, 반드시 망막 상태를 잘 관찰하여 유리체 견인이 있는지, 망막박리 진행 위험이 있는지 살펴 보고 치료 방법을 결정해야 할 것으로 생각된다.

1형 미숙아망막병증에서 항혈관내피성장인자 제제 종류에 따른 치료 효과 및 재활성화에 대한 여러 연구들이 보고되고 있으나,¹⁴⁻¹⁶ aggressive 미숙아망막병증에서는 연구된 바가 별로 없는 실정이다. Kang et al¹⁵에 의하면, 1형 미숙아망막병증에서 0.625 mg 베바시주맙 주사군의 7.9%, 0.2 mg 라니비주맙 주사군의 13.5%에서 추가 치료가 필요하였으나, 베바시주맙의 경우에 보다 수술적 치료를 요하는 경우가 많았다고 보고하였다. Kimyon and Mete¹⁶의 경우에는, zone I에 위치한 1형 미숙아망막병증에서 0.625 mg 베바시주맙과 0.25 mg 라니비주맙의 효과를 비교하였고 각각 10.0%, 7.14%의 재활성화를 보였다고 하였다. 최근 Chang et al²⁴의 메타분석 연구에 따르면 1형 미숙아망막병증에서 항혈관내피성장인자 제제 종류(베바시주맙, 라니비주맙, 애플리버셉트) 간 재치료율에 유의한 차이가 없었다. 다만, 베바시주맙과 애플리버셉트는 라니비주맙보다 재치료까지의 기간이 길어 긴 작용 시간을 나타냈다고 하였다. 본 연구에서는 1형 미숙아망막병증에서만 아니라 aggressive 미숙아망막병증에서도 베바시주맙과 라니비주맙 주사군 간에 plus disease가 호전되는데 걸리는 기간, 재활성화 비율, 일차 및 최종 치료 성공률에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이를 종합하면 aggressive 미숙아망막병증에서 베바시주맙과 라니비주맙 중 일차 치료 약제를 선택할

때, 두 제제 간 효과에 유의한 차이가 없으나, aggressive 미숙아망막병증에서는 추가 치료가 필요한 경우가 빈번하므로 면밀한 추적 관찰을 해야 함을 유념해야 할 것이다.

유리체강 내 항혈관내피성장인자 주사의 적절한 주사 용량 및 빈도는 안구 및 전신 노출의 위험 때문에 논쟁의 여지가 있다. 미숙아의 안구 용적은 성인의 약 1/4-1/3에 불과하다. 이를 고려하여 통상적으로 미숙아망막병증 치료에 있어 베바시주맙은 성인 주사 용량의 50% (0.625 mg), 라니비주맙은 성인 주사 용량의 40% (0.20 mg)를 사용하도록 권장하고 있다. 현재 안압상승 및 전신 부작용을 적게 일으키면서 치료 효과를 나타내는 최소 용량을 구하기 위한 연구들이 진행되고 있다.²⁷⁻²⁹ Chen et al²⁹은 미숙아망막병증 254안에서 라니비주맙 0.3 mg과 0.25 mg의 치료 효과를 비교하였는데, 0.3 mg 주사 시 0.25 mg 주사 시에 비해 재발률이 낮았고 전신적 또는 안과적 합병증도 발생하지 않았다고 한다. 본 연구에서 aggressive 미숙아망막병증에서 일차 주사 치료 후 재발률이 높았던 것으로 보아 aggressive 미숙아망막병증에서는 조금 더 고용량을 고려해 볼 수도 있을 것이다. 그러나 각 연구들에서 대상이 된 환자들의 미숙아망막병증의 중증도가 달라 연구 간 비교가 부적절하며 추후 미숙아망막병증의 유형 및 병변 형태에 따른 적절한 주사 용량에 대한 연구가 필요하다.

본 연구의 한계점으로는 첫 번째, 후향적 연구 설계로 인한 선택 편향이 있었을 수 있다. 두 번째, 1형 및 aggressive 미숙아망막병증군 안에서 항혈관내피성장인자 종류 간의 치료 효과를 비교하였으나 aggressive 미숙아망막병증군 내 베바시주맙 주사군이 9안, 라니비주맙 주사군이 10안으로 수가 적어 추후 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다. 세 번째, 환아들에게 유리체강 내 주사 치료 후 안과적 부작용을 보인 사례는 없었으나 전신적, 장기적인 안전성에 대한 조사는 부족하였다. 그러나 본 연구는 한 명의 망막전문의에 의해 모든 환자의 진단과 치료가 이루어져 진단 및 치료 기준과 방법에 일관성을 가진다는 데 강점이 있으며, 치료가 필요한 미숙아망막병증을 유형별로 나누어 유리체강 내 항혈관내피성장인자 주입술의 치료 효과 및 재활성화 정도를 확인함으로써 향후 미숙아망막병증의 치료 및 연구 방향 제시에 도움을 줄 수 있을 것이다.

결론적으로 유리체강 내 항혈관내피성장인자 주입술은 1형 미숙아망막병증과 aggressive 미숙아망막병증 모두에서 효과적인 일차 치료로 고려할 수 있으며, 베바시주맙과 라니비주맙 주사 제제 간의 치료 효과 차이는 없었다. 그러나 aggressive 미숙아망막병증의 경우 치료 부족 및 재활성화로 추가 치료가 필요한 경우가 많으므로, 일차 주사 치료 후 면밀한 추적 관찰이 반드시 필요하겠다.

REFERENCES

- 1) Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol* 2017;62:257-76.
- 2) Lepore D, Ji MH, Ying GS, et al. Early angiographic signs of retinopathy of prematurity requiring treatment. *Eye (Lond)* 2021;35:3094-101.
- 3) Norman M, Hellström A, Hallberg B, et al. Prevalence of severe visual disability among preterm children with retinopathy of prematurity and association with adherence to best practice guidelines. *JAMA Netw Open* 2019;2:e186801.
- 4) Good WV. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004;102:233-50.
- 5) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
- 6) Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. International classification of retinopathy of prematurity, Third edition. *Ophthalmology* 2021;128:e51-68.
- 7) Kumawat D, Sachan A, Shah P, et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: a review on current understanding. *Eye (Lond)* 2021;35:1140-58.
- 8) Dai C, Webster KA, Bhatt A, et al. Concurrent physiological and pathological angiogenesis in retinopathy of prematurity and emerging therapies. *Int J Mol Sci* 2021;22:4809.
- 9) Tsai AS, Chou HD, Ling XC, et al. Assessment and management of retinopathy of prematurity in the era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF). *Prog Retin Eye Res* 2022;88:101018.
- 10) Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603-15.
- 11) Stahl A, Lepore D, Fielder A, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:1551-9.
- 12) Pertl L, Steinwender G, Mayer C, et al. A systematic review and meta-analysis on the safety of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors for the treatment of retinopathy of prematurity. *PLoS One* 2015;10:e0129383.
- 13) Xu L, Lu T, Tuomi L, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration: a population approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:1616-24.
- 14) Chen SN, Lian I, Hwang YC, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between ranibizumab and bevacizumab. *Retina* 2015;35:667-74.
- 15) Kang HG, Choi EY, Byeon SH, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: efficacy, safety and anatomical outcomes. *Korean J Ophthalmol* 2018;32:451-8.
- 16) Kimyon S, Mete A. Comparison of bevacizumab and ranibizumab in the treatment of type 1 retinopathy of prematurity affecting zone 1. *Ophthalmologica* 2018;240:99-105.
- 17) Wu Z, Zhao J, Lam W, et al. Comparison of clinical outcomes of conbercept versus ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity: a multicenter prospective randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol* 2022;106:975-9.
- 18) Stahl A, Sukgen EA, Wu WC, et al. Effect of intravitreal aflibercept vs laser photocoagulation on treatment success of retinopathy of prematurity. *JAMA* 2022;328:348-59.
- 19) Chung GC, Moon SH. Efficacy of primary intravitreal ranibizumab injection for treatment of type 1 retinopathy of prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 2017;58:1080-6.
- 20) Jang JH, Kang YK, Park HS, et al. Primary and additional treatment preference in aggressive retinopathy of prematurity and type 1 retinopathy of prematurity. *BMJ Open Ophthalmol* 2023;8:e001166.
- 21) Toy BC, Schachar IH, Tan GSW, Moshfeghi DM. Chronic vascular arrest as a predictor of bevacizumab treatment failure in retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2016;123:2166-75.
- 22) Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology* 2016;123:1845-55.
- 23) Lyu J, Zhang Q, Chen CL, et al. Recurrence of retinopathy of prematurity after intravitreal ranibizumab monotherapy: timing and risk factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:1719-25.
- 24) Chang E, Josan AS, Purohit R, et al. A network meta-analysis of retreatment rates following bevacizumab, ranibizumab, aflibercept and laser for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2022;129:1389-401.
- 25) Martínez-Castellanos MA, González-H León A, Romo-Aguas JC, Gonzalez-Gonzalez LA. A proposal of an algorithm for the diagnosis and treatment of recurrence or treatment failure of retinopathy of prematurity after anti-VEGF therapy based on a large case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258:767-72.
- 26) Garcia Gonzalez JM, Snyder L, Blair M, et al. Prophylactic peripheral laser and fluorescein angiography after bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2018;38:764-72.
- 27) Stahl A, Krohne TU, Eter N, et al. Comparing alternative ranibizumab dosages for safety and efficacy in retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2018;172:278-86.
- 28) Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, et al. Assessment of lower doses of intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: a phase 1 dosing study. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:654-6.
- 29) Chen Y, Wang S, Chen S, et al. Appropriate dose of intravitreal ranibizumab for ROP: a retrospective study. *BMC Ophthalmol* 2022;22:271.

= 국문초록 =

Aggressive 및 1형 미숙아망막병증에서 베바시주맵과 라니비주맵 주사 효과 비교

목적: 1형 및 aggressive 미숙아망막병증에서 일차 유리체강 내 베바시주맵 주입술과 라니비주맵 주입술 간의 치료 효과 차이를 알아보고자 한다.

대상과 방법: 일차 유리체강 내 항혈관내피성장인자 주사를 시행한 미숙아망막병증 환자 32명 61안의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 1형 또는 aggressive 미숙아망막병증 환자에서 유리체강 내 베바시주맵을 주입한 군과 라니비주맵을 주입한 군으로 구분하였고, 첫 주사 후 plus disease 소실까지의 기간, 재활성화 정도, 추가 치료 여부, 일차 치료 성공률(첫 주사 시술 후 추가 치료 없이 망막혈관이 주변부까지 형성된 경우)을 분석하였다.

결과: 1형 미숙아망막병증에서 베바시주맵 주사군 16명(30안)과 라니비주맵 주사군 6명(12안)의 일차 치료 성공률은 각각 100.0%, 91.7%였으며, aggressive 미숙아망막병증에서 베바시주맵 주사군 5명(9안)과 라니비주맵 주사군 5명(10안)의 일차 치료 성공률은 각각 55.6%, 60.0%였다. 1형 및 aggressive 미숙아망막병증 모두에서 주사 약제에 따른 첫 주사 후 plus disease 소실까지의 기간, 재활성화의 정도, 추가 치료의 정도는 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론: 1형 및 aggressive 미숙아망막병증에서 베바시주맵과 라니비주맵 주사 간에 비슷한 치료 효과를 보였다. 그러나 aggressive 미숙아망막병증의 경우 치료 부족 및 재활성화로 추가 치료가 필요한 경우가 많으므로, 일차 주사 치료 후 면밀한 추적 관찰이 반드시 필요하겠다.

〈대한안과학회지 2023;64(9):784-792〉

강규민 / Kyumin Kang

계명대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Keimyung University School of Medicine

