



Received: November 28, 2022
Revised: January 31, 2023
Accepted: February 1, 2023

Corresponding Author:

Kyung Tae Kang, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Keimyung
University School of Medicine, Dongsan
Medical Center, 1035, Dalgubeol-daero,
Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea
Tel: +82-53-258-7858
Fax: +82-53-258-7130
E-mail: kkt0604@dsmc.or.kr

습성 나이관련황반변성 환자에서 백내장 수술 및 베바시주맙 주입술

안재홍, 김유철, 강경태
계명대학교 동산병원 안과학교실

The Effect of Intravitreal Bevacizumab Injection in Wet Age-Related Macular Degeneration Patients with Cataract Surgery

Jae-Hong An, Yu-Cheol Kim, Kyung Tae Kang

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

This study was design to evaluate the efficacy of cataract surgery with simultaneous intravitreal bevacizumab injection for wet age-related macular degeneration. Of the patients who underwent anti-vascular endothelial growth factor injections, cataract surgery was performed in 24 eyes (control group), and simultaneous intravitreal bevacizumab injection was performed in 27 eyes (bevacizumab group). Best corrected visual acuity, ocular tonometry, anterior chamber inflammation, and central subfield macular thickness were measured at baseline and 1 week, 1 month, 3 months, and 6 months after surgery. The mean central subfield macular thickness increased 1 month postoperatively in the control group ($p = 0.02$), whereas there was no significant change in the bevacizumab group. When the preoperative and postoperative differences between the two groups were compared at each time point, the mean best corrected visual acuity improved in the bevacizumab group at 3 months after surgery ($p = 0.045$), and the mean central subfield macular thickness was more decreased in the bevacizumab group at 1 month after surgery compared to that of the control group ($p = 0.032$). Additional anti-vascular endothelial growth factor injection was performed after surgery at 1.56 ± 2.05 months and 2.52 ± 2.01 months, in the control and bevacizumab groups, respectively ($p = 0.047$). Simultaneous cataract surgery and intravitreal bevacizumab injection is considered an effective treatment since it reduces central subfield macular thickness in the short term, and it can delay the timing of additional anti-vascular endothelial growth factor injections after surgery.

Keywords: Bevacizumab, Cataract extraction, Macular degeneration

Introduction

고령의 환자에서 나이관련황반변성(age-related macular degeneration, AMD)은 노년성 백내장과 함께 시력 저하를 일으키는 주요한 질환이며 백내장과 동시에 나이관련황반변성을 함께 앓고 있는 환자들이 적지 않다[1]. 노년성 백내장의 치료로 수정체 초음파유화술 및 인공수정체 삽입술은 비교적 안전하고 효과적인 치료법으로 잘 알려져 있다[2]. 한편, 습성 나이관련황반변성(wet AMD)의 경우 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술(intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection) 또는 광역학치료(photodynamic therapy)가 표준적인 치료법으로 시행되고 있으며 시력 개선 및 유지를 위해서는 지속적인 치료가 필수적이다[3,4]. 그 중 유리체강내 항혈관내

© 2023 Keimyung University School of Medicine
© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

피성장인자 주입술은 비교적 시력 예후가 양호하며 황반 두께 증가의 조절에 효과적인 치료법이다[5-7]. 지속적인 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술을 시행 받는 습성 나이관련황반변성 환자에서 백내장으로 인한 시력저하가 발생할 경우 백내장 수술만 단독으로 시행하고 추후 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술을 시행할 수 있으나, 수술 중 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술을 동시에 시행할 수도 있다. 그러나 그 안정성과 효과에 대해서는 많은 연구가 시행되지 않았고[8,9], 특히 국내에서의 연구 보고는 없었다.

본 연구는 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술을 시행 받는 습성 나이관련황반변성 환자에서 노년성 백내장에 대한 백내장 수술을 단독으로 시행한 군과 백내장 수술 중 유리체강내 베바시주맙(Bevacizumab, Avastin®, Genentech Inc., Oceanside, CA, USA; The Roche Group, Basel, Switzerland) 주입술을 동시 시행한 군을 비교 분석하여 그 효과를 알아보려고 하였다.

Materials and methods

본 연구는 2017년 1월부터 2020년 8월까지 노년성 백내장과 습성 나이관련황반변성으로 진단받은 환자들을 대상으로 백내장 수술을 위하여 수정체초음파유화술과 인공수정체 삽입술만 시행한 군(대조군)과 수술 중 유리체강내 1.25 mg 베바시주맙 주입술을 동시에 시행 군(베바시주맙군)을 대상으로 의무기록을 바탕으로 후향적으로 조사하였다. 백내장 수술 후 6개월 이상 경과 관찰할 환자들을 대상으로 하였고, 수술 전, 수술 후 1주일, 1개월, 3개월, 6개월에 시행한 최대교정시력, 안압 측정, 세극등현미경검사, 안저 검사, 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography, OCT) 결과를 조사하였다.

습성 나이관련황반변성은 안저검사, 빛간섭단층촬영, 형광안저혈관조영술, 인도시아닌혈관조영술을 바탕으로 진단하였고 백내장 수술 이전 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술을 위하여 라니비주맙(Lucentis®, Genentech Inc., South San Francisco, CA, USA; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) 혹은 애플리버셉트(Eylea®, Regeneron, Tarrytown, NY, USA; Bayer HealthCare, Berlin, Germany)을 최소 3회 이상 시행한 환자만을 포함하였다. 연구 대상 환자들의 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술의 경우 임상주의 판단에 따라 PRN(pro re nata) 혹은 치료 및 연장(treat ant extend) 방식으로 치료를 받았다. 또, 항혈관내피성장인자 유리체강내 주입술의 치료 반응과 관련하여 라니비주맙과 애플리버셉트 간의 약제 변경을 한 경우도 대상에 포함시켰다. 대상 환자들은 습성 나이관련황반변성과 함께 Lens Opacity Classification System III의 분류로 핵백내장 정도가 NO3, NC3 이상이었고, 임상적으로 백내장이 시력 저하를 유발할 것으로 생각되어 백내장초음파유화술과 인공수정체삽입술을 시행 받았다. 술 전 검사에서 각막 혼탁,

녹내장, 당뇨망막병증, 유리체 출혈 등 노년성 백내장 및 습성 나이관련황반변성 외에 시력 저하 및 황반 두께의 증가를 유발할 수 있는 질환이 확인된 경우 제외하였다. 또한 수술 후 추적기간인 6개월 이내에 백내장 및 황반변성의 경과 및 치료 과정과 관련이 없는 다른 질환으로 인하여 유리체절제술 및 기타 수술 기왕력이 있는 경우도 대상에서 제외하였다.

수술은 4명의 숙련된 술자에 의하여 이루어졌다. 5% povidone iodine을 이용하여 눈 주위 및 각막, 결막낭을 2회에 걸쳐 소독하였고 우안의 경우 9시 방향, 좌안의 경우 3시 방향에 2.8 mm 혹은 2.2 mm 크기의 투명각막절개를 시행 후 백내장초음파유화술을 시행하였다. 아크릴 연성접합인공수정체를 삽입하였고 수술 후 각막 부종을 일으켜 절개창을 막았으며 누출이 있을 경우 10-0 나일론을 이용하여 봉합하였다. 백내장 수술을 종료 후 각막윤부로부터 3.0 mm 떨어진 섬모체 평면부에 30개이지 바늘을 이용하여 유리체강내 베바시주맙 1.25 mg(0.05 cc) 주입술을 시행하였다. 수술이 끝나고 압박 드레싱을 해주었고 수술 후 1 일째부터 2주간 점안항생제와 스테로이드 안약을 1일 2시간 간격으로 점안하였고 추후 2주간 1일 4회 간격으로 점안하였다. 그에 비해 대조군은 초음파유화술과 인공수정체 삽입술만 시행하였고 유리체강내 베바시주맙 주입술은 시행하지 않았다. 수술 중 후낭 파열, 인공수정체 탈구 등 수술 중 관련된 합병증이 발생한 경우는 대상에서 제외하였다.

모든 환자는 수술 전 및 술 후 매 방문 시 최대교정시력, 비접촉 안압 측정, 세극등현미경검사, 안저검사, 빛간섭단층촬영을 시행하였고, 최대교정시력은 스넬렌 시표를 통해 측정 후 LogMAR(logarithm of the minimum angle of resolution)로 변환하였으며, 빛간섭단층촬영은 DRI OCT Triton(Topcon, Tokyo, Japan)을 통하여 중심구역황반두께(central subfield macular thickness)를 측정하였다. 중심구역황반두께는 OCT의 황반 두께 지도에서 중심부 1 mm의 범위 안에 평균 두께로 환산된 수치로 정의하였다. 각 군에서 백내장 수술 전 황반변성의 정도가 차이를 보이는지를 확인하기 위하여 OCT를 통하여 망막하액(subretinal fluid), 망막내액(intraretinal fluid), 망막색소상피박리(pigment epithelial detachment)의 여부를 통해 평가하였다. 또한, 수술 전 마지막 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술로부터 백내장 수술까지의 평균 간격을 조사하였다. 수술 후 염증 상태 평가는 세극등현미경검사를 통해 전방 염증 정도를 Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group criteria(SUN criteria)에 따라 평가하였는데, 그 정도에 따라 grade 0, +0.5, +1, +2, +3, +4로 기록하였고, 통계학적 처리를 위하여 각각 0, 1, 2, 3, 4, 5로 대응하여 대조군과 베바시주맙군 사이를 비교하였다. 추적 기간 중 최대교정시력 및 빛간섭단층촬영을 통하여 황반변성 상태를 확인하여 유의미한 시력저하가 관찰되거나, 중심구역황반두께가 증가하는 등 습성 나이관련황반변성의 악화가 관찰되는 경우에는 추가적인 항혈관내피성장인자 주입술을 시행하였으며, 그 시기와 횟수를 두 군간 비교하였다.

베바시주맙군과 대조군 간의 환자 수술 전 임상 양상을 Mann-Whitney test, Fisher's exact test를 통해 비교하였다. 최대교정시력과 안압은 수술 전과 수술 후 1주일, 1개월, 3개월, 6개월째, 중심구역황반두께는 수술 후 1개월, 3개월, 6개월째, 수술 후 전방 염증 정도는 수술 후 1일, 1주일, 1개월, 3개월, 6개월째를 기준으로 비교하였고 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 통계적인 분석을 시행하였으며, 이는 SPSS(version 25.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA)을 이용하였으며, 모든 통계분석에서 *p*-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 정의하였다.

본 연구는 모든 과정에서 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며, 본원 임상연구심의위원회(Institutional Review of Board)의 승인을 받아 진행하였다(승인 번호: 2021-11-015).

Results

베바시주맙군은 남자 18명 여자 9명이었고 평균나이는 79.1 ± 6.2세였으며, 대조군은 남자 16명, 여자 8명이었으며, 평균나이는 75.6 ± 6.4세였다(*p* = 0.075, *p* = 1.00). 연구는 총 48명 51안을 대상으로 진행되었다. 습성 나이관련황반변성의 형태학적 분류는 전형적인 나이관련황반변성이 각각 15(55.6%)안, 16(66.7%)안이었고 결절맥락막혈관병증(polypoidal choroidal vasculopathy)은 각각 8(29.6%)안, 6(25%)안이었으며 망막혈관종증식(retinal angioma-

tous proliferation)의 경우 각각 4(14.8%)안, 2(8.3%)안이었으며 그 구성은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지는 않았다(*p* = 0.067). 백내장 수술 전 치료 병력을 비교하면 라니비주맙으로만 치료받은 경우가 각각 7(25.9%)안, 11(45.8%)안, 라니비주맙 및 애플리버셉트를 모두 주사한 경우가 6(22.2%)안, 6(25%)안, 애플리버셉트로만 주사 치료한 경우가 14(51.9%)안, 7(29.2%)안이었다. 수술 전 마지막 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술로부터 백내장 수술까지의 평균 간격은 베바시주맙군은 7.60 ± 1.32주였으며, 대조군의 경우 8.32 ± 1.53주였으나 유의한 차이를 보이지 않았다(*p* = 0.330, Table 1).

두 군 간의 수술 전 최대교정시력과 빛간섭단층촬영검사를 통하여 확인한 질병활성도의 두 군 사이의 유의한 차이는 보이지 않았으나, 중심구역황반두께는 베바시주맙군이 264.73 ± 109.94 μm 이고 대조군이 194.23 ± 39.83 μm으로 베바시주맙군이 유의하게 높았다(*p* = 0.005, Table 1). 수술 후 경과관찰 기간동안 추가적으로 시행한 유리체강내 항혈관내피성장인자 평균 주사 횟수는 베바시주맙군이 1.8 ± 1.4회, 대조군은 1.6 ± 1.7회였으며(*p* = 0.516, Mann-Whitney U test), 수술 후 처음 주입술을 시행하기까지 걸린 시간은 베바시주맙군은 평균 2.52 ± 2.01개월, 대조군은 1.56 ± 2.05개월로 차이가 있었다(*p* = 0.047, Mann-Whitney U test).

백내장 수술 후 베바시주맙군의 평균 최대교정시력은 1주째 0.61 ± 0.40(*p* = 0.001), 1개월째 0.54 ± 0.43(*p* < 0.001), 3개월

Table 1. Baseline characteristics of the patients between both groups

	Bevacizumab group (n = 27)	Control group (n = 24)	<i>p</i> -value
Age (years)	79.1 ± 6.2	75.6 ± 6.4	0.075*
Sex (male : female)	18 : 9	16 : 8	1.000**
Classification (eyes)			
Typical AMD	15 (55.6%)	16 (66.7%)	
PCV	8 (29.6%)	6 (25%)	0.667**
RAP	4 (14.8%)	2 (8.3%)	
Treatment agent (eyes)			
Ranibizumab only	7 (25.9%)	11 (45.8%)	
Ranibizumab/afibercept	6 (22.2%)	6 (25%)	0.217**
Aflibercept only	14 (51.9%)	7 (29.2%)	
Baseline BCVA (LogMAR)	0.79 ± 0.47	0.55 ± 0.27	0.060*
Baseline intraocular pressure (mmHg)	12.78 ± 2.56	15.46 ± 4.30	0.015*
Interval between the last injection and the surgery	7.60 ± 1.32	8.32 ± 1.53	0.330*
Baseline CSMT (μm)	264.73 ± 109.94	194.23 ± 39.83	0.005*
Presence of disease activity (eyes)			
Subretinal fluid	9 (33.3%)	6 (25%)	0.514**
Intraretinal fluid	8 (29.6%)	4 (16.7%)	0.335**
Pigment epithelial detachment	5 (18.5%)	3 (12.5%)	0.707**

*Mann-Whitney test. **Fisher's exact test. AMD, age-related macular degeneration; PCV, polypoidal choroidal vasculopathy; RAP, retinal angiomatous proliferation; BCVA, best-corrected visual acuity; LogMAR, logarithm of the minimum angle of resolution; CSMT, central subfield macular thickness.

째 $0.51 \pm 0.45(p < 0.001)$, 6개월째 $0.55 \pm 0.51(p < 0.001)$ 로 전체 추적관찰 기간동안 수술 전과 비교하였을 때 유의하게 향상되었다. 대조군의 경우 1주째 $0.37 \pm 0.32(p = 0.007)$, 1개월째 $0.34 \pm 0.27(p = 0.001)$, 3개월째 $0.41 \pm 0.40(p = 0.054)$, 6개월째 $0.35 \pm 0.37(p = 0.007)$ 로 향상되었으며, 이는 3개월 째를 제외하고 통계학적으로 유의한 호전을 보였다(Table 2).

수술 후 평균 안압은 수술 전과 비교하여 베바시주맙군의 경우 1주일째 $12.15 \pm 3.18 \text{ mmHg}(p = 0.185)$, 1개월째 $12.33 \pm 3.10 \text{ mmHg}(p = 0.476)$, 3개월째 $11.81 \pm 2.62 \text{ mmHg}(p = 0.059)$, 6개월째 $11.93 \pm 2.50 \text{ mmHg}(p = 0.045)$ 로 나타났다. 대조군의 경우 1주일째 $12.79 \pm 3.13 \text{ mmHg}(p = 0.001)$, 1개월째 $12.33 \pm 3.29 \text{ mmHg}(p = 0.001)$, 3개월째 $12.04 \pm 3.51 \text{ mmHg}(p = 0.001)$, 6개월째 $11.96 \pm 3.38 \text{ mmHg}(p < 0.001)$ 로 나타났다(Table 2).

평균 중심구역황반두께의 경우 베바시주맙군에서 1개월째 $241.11 \pm 78.82 \mu\text{m}(p = 0.112)$, 3개월째 $252.43 \pm 86.21 \mu\text{m}(p = 0.400)$, 6개월째 $244.8 \pm 76.58 \mu\text{m}(p = 0.124)$ 로 유의한 변화는

없었다. 대조군에서는 1개월째 $214.44 \pm 52.81 \mu\text{m}(p = 0.020)$ 로 수술 전과 비교하여 유의하게 중심구역황반두께가 증가하였고, 3개월째 $208.61 \pm 31.07 \mu\text{m}(p = 0.137)$, 6개월째 $212.24 \pm 60.10 \mu\text{m}(p = 0.190)$ 는 수술 전과 비교하여 유사하였다(Table 2).

수술 후 전방 염증 정도에 대한 평가는 베바시주맙군에서 수술 후 1일째 2.00 ± 0.28 , 1주일째 0.74 ± 0.86 , 1개월째 0.07 ± 0.38 , 3개월째 0.07 ± 0.38 , 6개월째 0으로 측정되었고, 대조군에서 수술 후 1일째 1.96 ± 0.55 , 1주일째 0.71 ± 0.69 , 1개월째 0.13 ± 0.34 , 3개월째 0.04 ± 0.20 , 6개월째 0으로 측정되었다. 전체 추적 기간 중 두 군 사이에 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 3).

베바시주맙군과 대조군 사이에 평균 최대교정시력과 중심구역황반두께의 수술 전과 비교하여 수술 후의 변화 정도를 각 시기별로 비교하였을 때, 평균 최대교정시력 호전 정도의 경우 수술 후 1개월, 3개월 6개월 모두에서 베바시주맙군이 호전 정도가 더 많았으며, 특히 3개월에 통계학적으로 두 군 간의 유의미한 차이가 관

Table 2. Comparison of the mean best corrected visual acuity, mean intraocular pressure, and mean central subfield macular thickness with baseline in the cataract surgery combined with intravitreal bevacizumab injection group and the cataract surgery alone group

	Baseline	1 week	1 month	3 months	6 months
BCVA (LogMAR)					
Bevacizumab	0.79 ± 0.47	0.61 ± 0.40 ($p = 0.001^*$)	0.54 ± 0.43 ($p < 0.001^*$)	0.51 ± 0.45 ($p < 0.001^*$)	0.55 ± 0.51 ($p < 0.001^*$)
Control	0.55 ± 0.27	0.37 ± 0.32 ($p = 0.007^*$)	0.34 ± 0.27 ($p = 0.001^*$)	0.41 ± 0.40 ($p = 0.054^*$)	0.35 ± 0.37 ($p = 0.007^*$)
Intraocular pressure (mmHg)					
Bevacizumab	12.78 ± 2.56	12.15 ± 3.18 ($p = 0.185^*$)	12.33 ± 3.10 ($p = 0.476^*$)	11.81 ± 2.62 ($p = 0.059^*$)	11.93 ± 2.50 ($p = 0.045^*$)
Control	15.46 ± 4.30	12.79 ± 3.13 ($p = 0.001^*$)	12.33 ± 3.29 ($p = 0.001^*$)	12.04 ± 3.51 ($p = 0.001^*$)	11.96 ± 3.38 ($p < 0.001^*$)
CSMT (μm)					
Bevacizumab	264.73 ± 109.94		241.11 ± 78.82 ($p = 0.112^*$)	252.43 ± 86.21 ($p = 0.400^*$)	244.84 ± 76.58 ($p = 0.124^*$)
Control	194.23 ± 39.83		214.44 ± 52.81 ($p = 0.020^*$)	208.61 ± 31.07 ($p = 0.137^*$)	212.24 ± 60.10 ($p = 0.190^*$)

* Wilcoxon signed rank test. BCVA, best corrected visual acuity; LogMAR, logarithm of the minimum angle of resolution; CSMT, central subfield macular thickness.

Table 3. Comparison of the mean postoperative anterior chamber inflammation grading after the surgery between the cataract surgery combined with intravitreal bevacizumab injection group and the cataract surgery alone group

Anterior chamber inflammation*	1 day	1 week	1 month	3 months	6 months
Bevacizumab	2.00 ± 0.28	0.74 ± 0.86	0.07 ± 0.38	0.07 ± 0.38	0
Control	1.96 ± 0.55	0.71 ± 0.69	0.13 ± 0.34	0.04 ± 0.20	0
p-value**	0.987	0.943	0.274	0.955	1

*Anterior chamber inflammation was speculated according to the Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group criteria (SUN criteria). Grade 0, +0.5, +1, +2, +3, +4 corresponded to 0, 1, 2, 3, 4, and 5, respectively, for comparison between the bevacizumab and control groups.

**Mann-Whitney test.

찰되었다. 반면 평균 중심구역황반두께는 수술 후에 수술 전과 비교하여 베바시주맙군에서는 감소하였으나, 대조군의 경우에는 증가하였다. 수술 후 3개월, 6개월에는 두 군 사이에 그 변화정도가 유의한 차이는 없었으나, 수술 후 1개월에는 베바시주맙군이 대조군에 비하여 비교적 유의한 감소를 보였다(Table 4).

두 군 모두에서 수술 후 경과관찰 기간 동안 안내염, 망막박리 등의 술 후 합병증은 관찰되지 않았다.

Discussion

본 연구에서 습성 나이관련황반변성 환자에서 백내장 수술과 동시에 유리체강내 베바시주맙 주입술을 시행한 베바시주맙군과 백내장 수술만 시행한 대조군을 비교하였을 때 두 군 모두 평균 최대 교정시력은 수술 전에 비해 유의하게 호전을 보였고, 전체 기간 동안 베바시주맙군의 시력 호전 정도가 대조군에 비하여 더 컸으며, 특히 수술 후 3개월째에는 통계학적으로 두 군 간의 유의한 차이가 관찰되었다.

평균 중심구역황반두께의 경우 베바시주맙군은 수술 후 1개월에 두께가 감소하는 경향을 보였고 3개월째는 수술 전 보다는 감소하였지만 1개월째와 비교하여 다시 증가하는 소견을 보인 것에 반해, 대조군은 수술 후 1개월 때 오히려 유의하게 중심구역황반두께가 증가하였고 이후에 지속적으로 중심구역황반두께의 증가가 유지되었다. 두 군의 중심구역황반두께의 수술 전과 수술 후의 차이를 비교하였을 때 수술 후 1개월에 베바시주맙군이 대조군에 비하여 유의하게 두께 감소를 보이는 것을 알 수 있었는데(Table 4), 유리체강내 베바시주맙 주입술이 습성 나이관련황반변성의 유지치료에 최소 8주 까지 효과가 있는 것으로 알려져 있어[10], 베바시주맙군은 대조군에 비해 수술 후 1개월에 중심구역황반두께가 감소하였고, 수술 후 3개월에 시력 호전 정도가 대조군에 비하여 유의하게 큰 것으로 생각되었다. 그러므로 수술 후 3개월에 베바시주맙군의 경우 수술 중 동시에 시행한 유리체강내 베바시주맙 주사의 효

과로 중심구역황반두께가 일부 증가하더라도 시력이 유지되었으며, 그와 반대로 대조군의 경우 수술 후 3개월에 기존에 시행한 유리체강내 항혈관내피성장인자의 효과가 저하되면서 시력 악화가 동반되는 것으로 생각되었다.

수술 후 평균 안압의 경우 수술 전과 비교하였을 때 두 군 모두 유의한 안압 상승은 보이지 않았고 대조군의 경우 유의하게 감소한 소견이 관찰되어[9,11], 두가지 방법 모두 부작용 측면에서 안전한 것으로 생각되었으며, 그 외의 추가적인 시술로 인한 부작용은 관찰되지 않았다.

베바시주맙군이 대조군보다 수술 후 추가적인 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술을 시행할 때 까지의 기간이 길었다는 점에서 백내장 수술 시 유리체강내 베바시주맙 주입술을 병행하면 환자의 백내장 수술 후 주사 시행 시기를 늦추어 치료적 부담을 단기적으로 줄일 수 있다는 것을 알 수 있었다. 수술과 주사 치료를 동시에 시행하는 것은 조작이 많이 가해지지 않아 수술 시간에 큰 영향을 미치지 않기 때문에 비교적 쉽게 시행할 수 있다. 그리고 단기적으로 반복적인 유리체강내 주입술 시술의 횟수를 줄임으로써 때 시술 시 발생할 수 있는 안내염의 가능성도 낮출 수 있다고 생각된다. 나이관련황반변성 환자에게 주사 시술과 백내장 수술을 동시에 할 시에 수술과 관련된 합병증이 발생하지 않았다는 이전 연구가 있고 [12], 일부 연구에서는 베바시주맙 주사에 의한 창상 치유 지연의 가능성이 있다는 보고는 있었으나, 백내장 수술 시 투명각막절개법을 시행한 본 연구에서는 그러한 문제는 발견되지 않았다[9].

습성 나이관련황반변성의 악화 외에도 백내장 수술 자체가 황반두께증가를 유발하고 황반 부종을 악화시키는 요인 중 하나로 알려져 있기에 적절한 수술 시기와 방법에 대해 고려가 필요하다. 일반적으로는 수술 후 황반 부종의 악화가 수 주에서 수 개월 뒤에 발생하며 그 기전으로는 크게 청광독성(blue light toxicity)[13-15], 수술에 의한 염증반응(surgically induced inflammation)[16,17], 두 가지로 추측되나 아직 명확히 밝혀진 바는 없었다. 이전 나이관련황반변성 실험 연구에서 파장이 280-320 nm의 청색광에 노출되면 유

Table 4. Mean differences in the best corrected visual acuity and central subfield macular thickness after cataract surgery combined with intravitreal bevacizumab injection group and cataract surgery alone group compared with that of the preoperative state

	1 week	1 month	3 months	6 months
Mean changes of BCVA (LogMAR)				
Bevacizumab	-0.19 ± 0.27	-0.25 ± 0.29	-0.28 ± 0.24	-0.24 ± 0.26
Control	-0.19 ± 0.31	-0.21 ± 0.28	-0.15 ± 0.35	-0.20 ± 0.34
p-value*	0.739	0.667	0.045†	0.442
Mean changes of CSMT (µm)				
Bevacizumab		-23.59 ± 74.58	-12.30 ± 74.72	-19.93 ± 65.06
Control		20.25 ± 39.76	14.42 ± 45.80	18.04 ± 65.43
p-value*		0.032**	0.227	0.081

*Mann-Whitney test.

**p < 0.05. BCVA, best corrected visual acuity; LogMAR, logarithm of the minimum angle of resolution; CSMT, central subfield macular thickness.

리체내 혈관신생인자의 생성이 증가하여 망막색소상피층에 손상을 준다는 것을 보여주었다[18]. 이에 자외선 차단 인공수정체를 사용한다면 로돕신(rhodopsin)과 멜라놉신(melanopsin)의 민감도를 높여 나이관련황반변성을 예방하는데 기여하는 것이 알려져 있다[19,20]. 수술에 의한 염증 반응의 경우 백내장 초음파유화술이 혈액-방수장벽(blood-aqueous barrier)의 손상을 야기하고[17], 그 중에서도 후낭이 열려 있는 경우에는 염증 매개 물질들이 유리체내로 확산이 잘 되어 황반 부종을 일으키는 것으로 알려져 있다[16]. 백내장 수술이 황반 부종을 일으킬 수 있다는 점에서 백내장 수술이 나이관련황반변성의 진행 및 질병 활성도에 영향을 미치는지에 대한 연구들이 이전에 진행된 바 있다. Blue Mountains Eye Study에 따르면 건성 나이관련황반변성 환자에 백내장 수술을 시행할 경우 수술하지 않은 군에 비해 황반변성 진행에 5.7배의 교차비를 보인다고 보고하였으나[21,22], Dong et al[23]은 108명의 건성 나이관련황반변성 환자를 대상으로 시행한 전향적 연구에서 백내장 수술이 직접적인 황반변성의 진행에 영향을 주기 보다는 백내장 혼탁으로 인해 수술 전 검사에서 습성 나이관련황반변성을 진단하지 못했다고 설명하였다. 또 다른 무작위 배정 임상연구에서는 고위험 황반변성 환자에게 시행한 백내장 수술이 맥락막신생혈관병증을 유발하지 않는다고 보고하였다[24]. Saraf et al[25]은 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술 치료를 받고 있는 습성 나이관련황반변성 환자를 대상으로 백내장 수술 전 후 빛간섭단층촬영검사 소견을 비교하여 황반변성의 악화에 백내장 수술이 영향을 주지 않는다고 평가하였고 술 후 3개월에 황반부 낭포성 병변이 생겼으나 1년의 경과관찰에서 소실되었다고 하였다. 이는 수술에 의한 염증반응으로 생긴 낭포황반부종에 의한 것으로 해석하였고 이는 본 연구에서 수술 후 1개월 째에 대조군에서 중심구역황반두께가 유의하게 증가한 소견과 유사한 소견으로 생각된다. 백내장 수술 후 발생하는 황반부 낭포성 병변은 수술 후 염증, 혈관의 불안정성, 유리체망막접인 등에 의한 것으로 알려져 있으며[17,26,27], 난치성 황반부종의 경우 유리체강내 베바시주맵 주입술이 효과가 있는 것으로도 알려져 있다[28-30].

나이관련황반변성이 있는 환자군에서 백내장 수술을 시행하는 것의 안전성과 효과성에서 여러 연구가 있었다. Tabandeh et al[31]은 습성 나이관련황반변성 환자 군에게 백내장 수술을 시행하고 황반 누출의 재발 없이 시력 향상의 효과가 있다고 보고하였다. 또한 ANCHOR와 MARINA 3상 임상연구에서 라니비주맵 치료를 받은 신생혈관성 나이관련황반변성 환자에게 백내장 수술을 시행하고 2줄 이상의 LogMAR 시력이 향상되었다고 밝혔다[32]. AREDS (age-related eye disease study)는 나이관련황반변성을 진단받은 1,939안을 대상으로 시행한 코호트 연구로 백내장 수술을 시행하고 최소 18개월까지 경과를 보았고 그 기간 내에 유의한 시력호전을 보였다고 하였다[33]. 그 외에도 백내장수술이 나이관련황반변성의 질병 활성도에 영향을 미치지 않으며 시력 호전을 보인다는

연구는 다수 있었다[34-36]. 그러므로 백내장 수술과 동시에 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행하는 경우 발생할 수 있는 백내장 수술 후 발생할 수 있는 황반부종을 억제할 수 있을 것으로 생각되었다.

본 연구의 제한점으로는 첫째로 6개월이라는 짧은 기간의 후향적 연구를 대상으로 진행하였다는 점이다. 둘째는 총 대상 수가 48명 51안으로 대상수가 적었다는 점, 셋째는 빛간섭단층촬영을 통한 중심구역황반두께만으로 습성 나이관련황반변성의 변화를 평가한 점이다. 이는 습성 나이관련황반변성의 악화 혹은 수술 후 발생할 수 있는 황반부종의 악화 모두 영향을 줄 수 있으며 술 후의 망막하액, 망막내액, 망막색소상피박리, 혈관 신생 등의 비율 및 유무를 파악하지 않았다는 점이 제한적이었다. 대상군들은 모두 3회 이상의 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술을 시행 받은 초기 부하 치료 기간이 지난 유지 치료군이였다. 본 연구가 후향적 연구이기에 백내장 수술하기 전 평균 중심구역황반두께는 베바시주맵 군이 $264.73 \pm 109.94 \mu\text{m}$ 으로 $194.23 \pm 39.83 \mu\text{m}$ 인 대조군보다 유의하게 높았다. 이는 백내장 수술을 결정할 때 유리체강내 베바시주맵 주입술을 동시에 시행하는 경우는 대부분 황반변성의 정도가 악화된 경우가 많았던 것으로 생각되며, 이처럼 두 군이 동일한 조건에서 시행하지 않아 선택적 편향(bias)이 발생했을 가능성이 있다. 하지만 베바시주맵군과 대조군으로 분류하여 비교 분석이 가능하였고 경과관찰 기간이 일정한 간격으로 동일하였기에 상대적으로 신뢰성 있는 결과를 얻었다는 점에서 의의가 있는 것으로 생각된다. 그러나 더욱 의미 있고 재현성 있는 결과를 도출하기 위해서는 베바시주맵과 대조군의 대상 통제가 더욱 잘 이루어진 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 습성 나이관련황반변성 환자에서 백내장 수술과 동시에 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행하는 것은 수술 후 발생할 수 있는 황반부종을 억제하면서, 동시에 단기적으로 유리체강내 주입술이 필요한 시기를 연장시키면서, 보다 나은 시력 호전을 보이며, 특별한 시술상의 어려움이나 합병증이 관찰되지 않았기 때문에 습성 나이관련황반변성의 단기적인 개선을 위한 효과적인 방법으로 생각된다.

Conflict of interest

The author declares no conflicts-of-interest related to this article.

References

1. Liu IY, White L, LaCroix AZ. The association of age-related macular degeneration and lens opacities in the aged. *Am J Public Health.* 1989;79:765-9.

2. Lotfipour M, Rolius R, Lehman EB, Pantanelli SM, Scott IU. Trends in cataract surgery training curricula. *J Cataract Refract Surg.* 2017;43:49–53.
3. Fenner BJ, Ting DS, Tan AC, Teo K, Chan CM, Mathur R, et al. Real-world treatment outcomes of age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Asians. *Ophthalmol Retina.* 2020;4:403–14.
4. Gao Y, Yu T, Zhang Y, Dang G. Anti-VEGF monotherapy versus photodynamic therapy and anti-VEGF combination treatment for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:4307–17.
5. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143. 566–83. e2.
6. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol.* 2007;144. 850–7. e4.
7. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008;145. 239–48. e5.
8. Falcão MS, Freitas-Costa P, Beato JN, Pinheiro-Costa J, Rocha-Sousa A, Carneiro Â, et al. Safety and effectiveness of cataract surgery with simultaneous intravitreal anti-VEGF in patients with previously treated exudative age-related macular degeneration. *Acta Med Port.* 2017;30:127–33.
9. Jonas JB, Spandau UH, Schlichtenbrede F, Libondi T, Vossmerbaeumer U, Von Baltz S. Intravitreal bevacizumab combined with cataract surgery for treatment of exudative macular degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007;23:599–600.
10. Ghazi NG, Kirk TQ, Knape RM, Tiedeman JS, Conway BP. Is monthly retreatment with intravitreal bevacizumab (Avastin®) necessary in neovascular age-related macular degeneration? *Clin Ophthalmol.* 2010;4:307–14.
11. Kim DD, Doyle JW, Smith MF. Intraocular pressure reduction following phacoemulsification cataract extraction with posterior chamber lens implantation in glaucoma patients. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1999;30:37–40.
12. Furino C, Ferrara A, Cardascia N, Besozzi G, Alessio G, Sborgia L, et al. Combined cataract extraction and intravitreal bevacizumab in eyes with choroidal neovascularization resulting from age-related macular degeneration. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:1518–22.
13. Grimm C, Wenzel A, Williams TP, Rol PO, Hafezi F, Remé CE. Rhodopsin-mediated blue-light damage to the rat retina: effect of photoreversal of bleaching. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:497–505.
14. Ham WT, Mueller HA, Sliney DH. Retinal sensitivity to damage from short wavelength light. *Nature.* 1976;260:153–5.
15. Noell WK, Walker VS, Kang BS, Berman S. Retinal damage by light in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1966;5:450–73.
16. Schalnus R, Ohrloff C, Magone T. The aqueous humor-vitreous body barrier and the blood-aqueous humor barrier after YAG laser capsulotomy in capsular sac vs ciliary sulcus fixation of the intraocular lens. *Ophthalmologe.* 1995;92:289–92.
17. Ursell PG, Spalton DJ, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Cystoid macular edema after phacoemulsification: relationship to blood-aqueous barrier damage and visual acuity. *J Cataract Refract Surg.* 1999;25:1492–7.
18. Kernt M, Neubauer AS, Liegl R, Eibl KH, Alge CS, Lackerbauer CA, et al. Cytoprotective effects of a blue light-filtering intraocular lens on human retinal pigment epithelium by reducing phototoxic effects on vascular endothelial growth factor- α , Bax, and Bcl-2 expression. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:354–62.
19. Mainster MA. Violet and blue light blocking intraocular lenses: photoprotection versus photoreception. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90:784–92.
20. Mainster MA, Turner PL. Blue-blocking IOLs decrease photoreception without providing significant photoprotection. *Surv Ophthalmol.* 2010;55:272–83.
21. Freeman EE, Munoz B, West SK, Tielsch JM, Schein OD. Is there an association between cataract surgery and age-related macular degeneration? Data from three population-based studies. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:849–56.
22. Wang JJ, Klein R, Smith W, Klein BE, Tomany S, Mitchell P. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the beaver dam and blue mountains eye studie. *Ophthalmology.* 2003;110:1960–7.
23. Dong LM, Stark WJ, Jefferys JL, Al-Hazzaa S, Bressler SB, Solomon SD, et al. Progression of age-related macular degeneration after cataract surgery. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:1412–9.
24. Hooper CY, Lamoureux EL, Lim L, Fraser-Bell S, Yeoh J, Harper CA, et al. Cataract surgery in high-risk age-related macular degeneration: a randomized controlled trial. *Clin Experiment*

- Ophthalmol. 2009;37:570–6.
25. Saraf SS, Ryu CL, Ober MD. The effects of cataract surgery on patients with wet macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2015;160: 487–92. e1.
 26. Gass J, Norton E. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction: a fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol.* 1966;76:646–61.
 27. Schubert H. Cystoid macular edema: the apparent role of mechanical factors. *Prog Clin Biol Res.* 1989;312:277–91.
 28. MASON III JO, Albert Jr MA, Vail R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina.* 2006;26:356–7.
 29. Barone A, Prascina F, Russo V, Iaculli C, Primavera V, Querques G, et al. Successful treatment of pseudophakic cystoid macular edema with intravitreal bevacizumab. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:1210–2.
 30. Arevalo JF, Maia M, Garcia-Amaris RA, Roca JA, Sanchez JG, Berrocal MH, et al. Intravitreal bevacizumab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group results. *Ophthalmology.* 2009;116: 1481–7. e1.
 31. Tabandeh H, Chaudhry NA, Boyer DS, Kon-Jara VA, Flynn Jr HW. Outcomes of cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration in the era of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38:677–82.
 32. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Ehrlich JS, Wong P. Cataract surgery in ranibizumab-treated patients with neovascular age-related macular degeneration from the phase 3 ANCHOR and MARINA trials. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:793–8.
 33. Forooghian F, Agrón E, Clemons TE, Ferris 3rd FL, Chew EY, Group AR. Visual acuity outcomes after cataract surgery in patients with age-related macular degeneration: age-related eye disease study report no. 27. *Ophthalmology.* 2009;116:2093–100.
 34. Karesvuo P, Elbaz U, Achiron A, Hecht I, Kaarniranta K, Tuuminen R. Effect of cataract surgery on wet age-related macular degeneration activity. *Acta Ophthalmol.* 2022;100:e262–9.
 35. Nishiguchi F, Ishikawa H, Amaki J, Komuku Y, Kimura A, Gomi F. Effects of cataract surgery in Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259:1145–51.
 36. Yorgun MA, Toklu Y, Kar ME, Çakmak BH. Effect of cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration: further evidence from disciform scars. *Int Ophthalmol.* 2018;38:459–67.