



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사 학위 논문

유리체강내 베바시주맙 주입술이
혈압 및 안압에 미치는 영향

아주대학교 대학원

의학과 / 의학전공

임헌섭

유리체강내 베바시주맙 주입술이
혈압 및 안압에 미치는 영향
: 고혈압 이환군과 비이환군의
비교

지도교수 유 호 민

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2009 년 2 월

아 주 대 학 교 대 학 원

의학과 / 의학전공

임 헌 섭

임현섭의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 유 호 민 인

심 사 위 원 장 윤 희 인

심 사 위 원 장 기 홍 인

아 주 대 학 교 대 학 원

2008 년 12 월 22 일

감사의 글

먼저 본 논문이 완성되기까지 아낌없는 조언과 격려를 주신 유호민 선생님께 깊은 감사의 말씀을 올립니다. 논문의 부족한 부분을 세세히 살펴주시며 따뜻한 가르침을 주신 장윤희 선생님과 바쁘신 와중에도 논문 수정과 심사를 맡아주신 장기홍 선생님께도 깊이 감사드립니다.

논문의 계획부터 완성까지 세세히 살펴 보며 도움을 주신 이기황 선생님과 항상 부족한 저를 안과의사로서 성장할 수 있도록 따뜻한 가르침을 주시는 안재홍 선생님, 양홍석 선생님, 국경훈 선생님, 김준범 선생님께도 감사드립니다.

항상 저를 따뜻하게 지켜봐 주시고 든든한 버팀목이 되어주시는 부모님께 감사드리고 듬직하고 자랑스런 동생에게도 감사의 말을 전하고 싶습니다. 또한 임신 중인데도 잘 챙겨주지 못하는 남편을 항상 웃는 얼굴로 이해해 주고 반겨주는 아내에게도 진심으로 감사 드립니다.

마지막으로 지난 3 년의 전공의 생활동안 항상 많은 힘이 되어준 동기 김의연 선생님과 후배 김종완, 김대회, 박수연, 조은형 선생님에게도 고마움을 표하고 싶습니다.

다시 한번 저에게 가르침을 주시고 따뜻한 버팀목이 되어주시는 모든 분들께 감사드립니다.

유리체강내 베바시주맙 주입술이 혈압 및 안압에 미치는 영향 : 고혈압 이환군과 비이환군의 비교

유리체강내 베바시주맙 주입술이 혈압과 안압에 미치는 영향이 고혈압 이환 여부에 따라 차이가 있는지 알아보려고 한다.

당뇨황반부종, 맥락막 신생혈관 등 안과적 혈관질환을 진단받고 유리체강내 베바시주맙 주입술을 시행받은 환자 중 녹내장 약물을 투여 중이거나 유리체 절제술을 시행받은 과거력이 있는 환자, 혈압 조절 상태가 불량한 고혈압 환자들을 제외한 135 명을 연구대상으로 하였다. 술전에 혈압 및 안압을 측정하고 수술실에서 무균적 처치하에 베바시주맙 1.25 mg을 하이측 평면부를 통해 유리체강내로 주입하였다. 시술 30분 후에 혈압 및 안압을 측정하고 시술 1시간 후에 혈압을 반복 측정하였다. 이후 경과 관찰은 시술 후 1일, 1주, 3주에 이루어졌고 이후에는 1개월마다 시술 후 6개월까지 경과 관찰하였다. 매 경과 관찰시마다 혈압과 안압을 측정하였고 기본적인 안과 검사를 시행하였다.

전체 135명 중 고혈압 이환군은 61명, 비이환군은 74명이었으며, 두 군간에 성별, 연령분포에는 유의한 차이를 보이지 않았다 (성별 $P=0.194$, 연령 $P=0.469$). 시술 전 측정된 혈압은 고혈압 이환군에서 수축기 혈압이 138.13 ± 17.93 mmHg, 이완기 혈압은 83.03 ± 11.28 mmHg이었으며, 비이환군에서는 수축기 혈압이 127.99 ± 15.16 mmHg, 이완기 혈압이 78.57 ± 11.24 mmHg으로 고혈압군의 수축기 및 이완기 혈압이 비이환군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 (수축기 $P =$

0.001, 이완기 $P = 0.023$). 고혈압 이환군에서 수축기 및 이완기 혈압은 시술 후 모든 시점에서 시술 전과 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았으나 비이환군에서는 시술 후 30분째에 측정된 수축기 혈압이 시술 전에 비해 통계적으로 유의하게 상승되었으며 ($P < 0.05$), 시술 후 1일째에 측정된 이완기 혈압이 시술 전에 비해 통계적으로 유의하게 하강하였다 ($P < 0.05$). 두 군 모두에서 고혈압성 위기는 모든 시기에 걸쳐 보고되지 않았다.

시술 전에 측정된 평균 안압은 고혈압 이환군에서 12.41 ± 2.91 mmHg, 비이환군에서 13.21 ± 2.31 mmHg로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($P = 0.08$). 두 군 모두에서 시술 후 30분째에 측정된 평균 안압이 시술 전에 비해 통계적으로 유의하게 상승되었으나 ($p < 0.05$), 시술 후 1일 및 1주 째에 측정된 평균 안압은 시술전에 비해 통계적으로 유의하게 하강한 소견을 보였다 ($p < 0.05$). 시술 30분 후에 안압이 25 mmHg 이상으로 상승된 예는 없었으며, 녹내장 약물의 사용이 필요하였던 경우도 없었다.

유리체강내 베바시주맙 주입술은 일시적인 안압의 상승을 유발할 수 있으나 장기적으로 볼 때 고혈압의 이환여부와 관련없이 유의한 혈압과 안압의 변화를 일으키지 않았다. 따라서 유리체강내 베바시주맙 주입술은 고혈압 환자들에게도 안전하게 안과적 치료에 이용될 수 있는 시술이라고 할 수 있을 것이다.

핵심어 : 유리체강내 베바시주맙 주입술, 혈압, 안압, 고혈압

차 례

국문요약	i
차례	iii
그림차례	iv
표차례	v
I. 서론	1
II. 연구대상 및 방법	4
III. 결과	6
IV. 고찰	12
V. 결론	17
참고문헌	18
ABSTRACT	23

그림 차례

Fig. 1. Blood pressure changes in hypertensive group after a single 1.25mg intravitreal injection of bevacizumab	8
Fig. 2. Blood pressure changes in non-hypertensive group after a single 1.25mg intravitreal injection of bevacizumab	8

표 차례

Table 1. Baseline characteristics of hypertensive & non-hypertensive patients receiving intravitreal Bevacizumab injections	7
Table 2. Intraocular pressure (mmHg) Changes in hypertensive & non-hypertensive patients	10
Table 3. Correlation between systolic blood pressure and intraocular pressure	11
Table 4. Correlation between diastolic blood pressure and intraocular pressure	11

I. 서론

유리체강내 주입술은 여러 망막, 유리체 질환의 치료에 있어 광범위하게 이용되고 있는 치료법으로서 최근 혈관내피 성장인자에 대한 항체 (anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody)인 베바시주맙 (Bevacizumab, Avastin[®])이 당뇨망막병증, 망막혈관폐쇄, 맥락막신생혈관 등의 망막혈관질환 치료에 효과적임이 보고됨에 따라 안과적으로 널리 이용되고 있다 (Arevalo 등, 2007; Michels 등, 2005; Rich 등, 2006; Gunduz와 Bakri, 2008). 베바시주맙은 혈관내피성장인자에 대한 재합성된 단클론 항체로서 본래 직장암의 화학요법에 보조적으로 이용되어 왔다. 이전의 연구에서 베바시주맙 등의 항혈관내피성장인자 항체를 정맥내 투여하였을 때, 급성 고혈압, 단백뇨, 창상치유 지연, 위장관 천공, 위장관 출혈, 뇌출혈, 색전증 등의 전신 부작용이 발생할 수 있다고 보고되었으며 (Michels 등, 2005; Kamba와 McDonald, 2007), 전신적 부작용의 가능성을 낮추기 위해 안과적 질환의 치료에 유리체강내 베바시주맙 주입술이 도입되었다. 최근 Kernt 등은 유리체강내 베바시주맙 주입술이 전반적으로 혈압의 유의한 변화를 일으키지 않는 것으로 보고하였으나 (Kernt 등, 2007), Wu 등은 혈압의 급격한 상승 (0.59%), 뇌혈관질환 (0.5%), 심근경색 (0.4%) 등의 발생을 보고하였으며 (Wu 등, 2007), Fung 등은 인터넷 조사를 이용한 연구에서 혈압 상승 (0.21%), 일과성 허혈발작 (0.01%), 심부정맥 색전증 (0.01%) 등 전신적 부작용의 발생을 보고하였다 (Fung 등, 2008).

유리체강내 주입술은 안압상승, 백내장, 안내염, 포도막염 등의 합병증을 발생시킬 수 있는 것으로 보고되어 있으며 (Im 등, 2008), 유리체강내 베바시주맵 주입술이 안압의 변화에 미치는 영향에 대한 연구도 활발히 보고되고 있다. 최근 연구들에 따르면 시술 직후에는 부피 증가에 의한 영향으로 안압이 급격히 상승할 수 있으나 30분 이내에 대부분 정상화되는 것으로 보고되어 있다 (Hollands 등, 2007; Falkenstein 등 2007). 이전의 연구들은 대부분 수 일 이내의 단기적인 안압의 변화에 초점을 맞추고 있는데, 안압의 변화가 혈압의 변화와 강한 상관관계를 가지는 것을 고려할 때 장기적인 안압의 변화에 대한 연구가 필요하다고 할 수 있을 것이다 (Klein 등, 2005).

고혈압 환자는 정상인에 비해 혈중 혈관내피성장인자의 농도가 높으며 (Sane 등, 2004), 이는 고혈압에 의한 미세혈관손상에 의해 혈관내피성장인자가 분비되어 혈관 확장을 유발하고 혈압의 안정화에 작용하기 때문으로 알려져 있으므로 (Battegay 등, 2007) 고혈압 환자에 있어 혈관내피성장인자의 비활성화에 의한 전신적 반응이 정상인에서의 반응과 차이가 있을 것이라고 생각된다. 이전에 유리체강내 베바시주맵 주입술이 혈압 또는 안압에 미치는 영향에 대한 연구 결과가 보고되었는데 Kernt 등은 고혈압 이환군과 비이환군을 포함하여 연구를 진행하였지만 두 군을 비교 분석하지 않았으며 (Kernt 등, 2007), Ziemessen 등은 고혈압 이환군만을 대상으로 혈압의 변화에 대해 분석하였다 (Ziemessen 등, 2008). 고혈압의 이환 여부에 따라 베바시주맵 주입후 혈압 및 안압의 변화의 차이가 있는지에 대한 보고는 아직까지 없었다.

이에 유리체강내 베바시주맵 주입술 후 고혈압 이환군과 고혈압 비이환군에서의 안압 및 혈압의 변화를 분석하여 고혈압 이환여부에 따른

유리체강내 베바시주맙 주입술이 안압 및 혈압에 미치는 영향의 차이에 대해
알아보고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

2007년 5월 15일부터 2008년 2월 5일까지 아주대학교 병원 안과에서 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행받은 환자들을 대상으로 하였으며, 환자들은 베바시주맵의 부작용 및 효과 그리고 이 약제가 적응증외 투여되는 사실에 대해 상세한 설명을 들은 뒤 동의서를 작성하고 시술을 시행받았다. 고혈압의 과거력이 있는 환자들은 시술 전에 본원 순환기 내과에서 혈압 조절 상태 등에 대해 협의진료를 의뢰하였고 뇌졸중의 과거력이 있는 환자들은 본원 신경과에 의뢰하여 술전에 신경학적 이상에 대해 평가하였다. 녹내장 약물을 투여받고 있거나 이전에 유리체절제술을 시행받은 환자 및 혈압 조절 상태가 불량한 환자, 시술 후 1주 이내에 경과 관찰이 소실된 환자들은 대상에서 제외하였다.

시술은 무균적 처치하에 수술실에서 이루어졌으며, 4% 리도카인을 점안하여 국소마취를 시행 후 1.25 mg의 베바시주맵을 하이측 평면부 (우안의 8시 방향, 좌안의 4시 방향 각막윤부에서 3.5 mm 떨어진 공막부위)에 30 Gauge needle을 이용하여 주입하였다. 주입 후, 간접 검안경을 이용하여 약제의 적절한 주입이 이루어졌는지 안저상태를 확인하였으며, 시술 후에는 경구 항생제 (Cefdnir)와 점안 항생제 (levofloxacin)만을 처방하여 1주간 투여하도록 하였다.

술전에 모든 환자들의 혈압과 안압을 측정하였으며, 시술 30분 후 및 시술 1시간 째에 반복측정하였으며, 1시간째에는 혈압만을 측정하였다. 경과 관찰은 술후 1일, 1주, 3주 및 1개월 째에 이루어졌으며, 이후에는 1개월마다 시술 후

6개월까지 정기적인 경과 관찰을 시행하였고 매 방문시마다 혈압 및 안압의 측정을 포함하여 세극등 검사, 안저검사 등의 안과적 기본검사를 시행하였다. 혈압의 측정은 자동혈압계 (BP203RV-III, Omeron healthcare, Japan)을 이용하여 측정하였으며, 측정 전에는 5분 이상 편안한 자세로 앉아 휴식을 취하도록 하였다. 안압의 측정은 골드만 압평 안압계를 이용하였다.

통계 분석은 SPSS Windows version 13.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA)를 이용하였으며, 각 경과 관찰시의 수축기 혈압, 이완기 혈압, 안압이 시술 전에 비해 유의한 변화가 있었는지 분석하기 위해 paired t-test를 이용하였고, 고혈압 이환군과 비이환군에서 수축기 및 이완기 혈압과 안압 간의 상관관계를 분석하기 위해 Pearson correlation coefficient를 이용하였다. 분석에 있어 p-value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였으며, 통계적 편견을 줄이기 위해 반복적으로 유리체강내 베바시주막 주입술을 시행받은 환자의 경우 처음 시행받은 눈에 대해서만 분석을 시행하였다.

III. 결 과

2007년 5월 15일부터 2008년 2월 5일까지 아주대병원 안과에서 유리체강내 베바시주맙 주입술을 시행받은 환자 중 대상기준을 만족하는 135명의 135안을 대상으로 연구가 진행되었다. 135명의 환자 중 50명 (37%)은 같은 쪽 또는 반대쪽 눈에 유리체강내 베바시주맙 주입술을 1회 이상 반복 시행받았으나 처음 시술받은 눈만을 대상으로 하여 통계분석을 시행하였다. 대상자들의 기본 특성은 (Table 1)과 같으며, 고혈압 이환군과 비이환군간의 성별, 평균연령 등에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

시술 전 측정된 혈압은 고혈압 이환군에서 수축기 혈압이 138.13 ± 17.93 mmHg, 이완기 혈압은 83.03 ± 11.28 mmHg이었으며, 비이환군에서는 수축기 혈압이 127.99 ± 15.16 mmHg, 이완기 혈압이 78.57 ± 11.24 mmHg으로 고혈압군의 수축기 및 이완기 혈압이 비이환군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 (수축기 $P = 0.001$, 이완기 $P = 0.023$). 고혈압 이환군에서 수축기 및 이완기 혈압은 시술 후 모든 시점에서 시술 전과 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았으나 비이환군에서는 시술 후 30분째에 측정된 수축기 혈압이 시술 전에 비해 통계적으로 유의하게 상승되었으며 ($P < 0.05$), 시술 후 1일째에 측정된 이완기 혈압이 시술 전에 비해 통계적으로 유의하게 하강하였다 ($P < 0.05$). 두 군 모두에서 고혈압성 위기는 모든 시기에 걸쳐 보고되지 않았다 (Fig. 1, 2).

Table 1. Baseline characteristics of hypertensive & non-hypertensive patients receiving intravitreal bevacizumab injections

Baseline characteristics (N= eyes)	Hypertensive group (N= 61)	Non- hypertensive group (N= 74)	<i>P</i> value
Age (yrs) (Mean ± SD) (Max, Min)	58.95± 12.55 (32 , 88)	56.07± 12.97 (26 , 77)	0.194*
Gender			0.469†
	Male	30 (49.2%)	
	Female	31 (50.8%)	
Underlying diseases	Diabetes	41 (67.2%)	
	Stroke	6 (9.8%)	
Indications for Bevacizumab injections	Choroidal neovascularization	4 (6.5%)	
	Occult type	3 (4.9%)	
	Classic type	1 (1.6%)	
	Others	0 (0.0%)	
	Retinal vascular occlusion	19 (31.2%)	
	BRVO, HRVO	14 (23.0%)	
	CRVO	5 (8.2%)	
	Diabetic macular edema	30 (49.4%)	
	Others (RAP, PCV, CSCR, etc.)	8 (13.1%)	

*Independent t-test. †Chi-square test.

SD, standard deviation; BRVO, branch retinal vein occlusion; HRVO, hemi-central retinal vein occlusion; CRVO, central retinal vein occlusion; RAP, retinal angiomatous proliferation; PCV, polypoidal choroidal vasculopathy; CSCR, central serous chorioretinopathy.

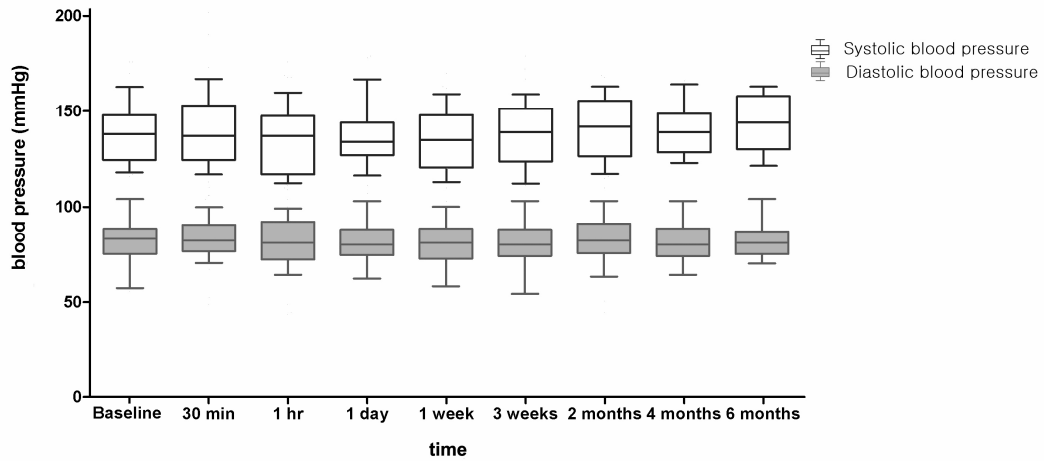


Fig. 1. Blood pressure changes in hypertensive group after a single 1.25 mg intravitreal injection of bevacizumab. The boxplot depicts the 50% interquartile range of BP among the patients. Error bars indicate standard deviation.

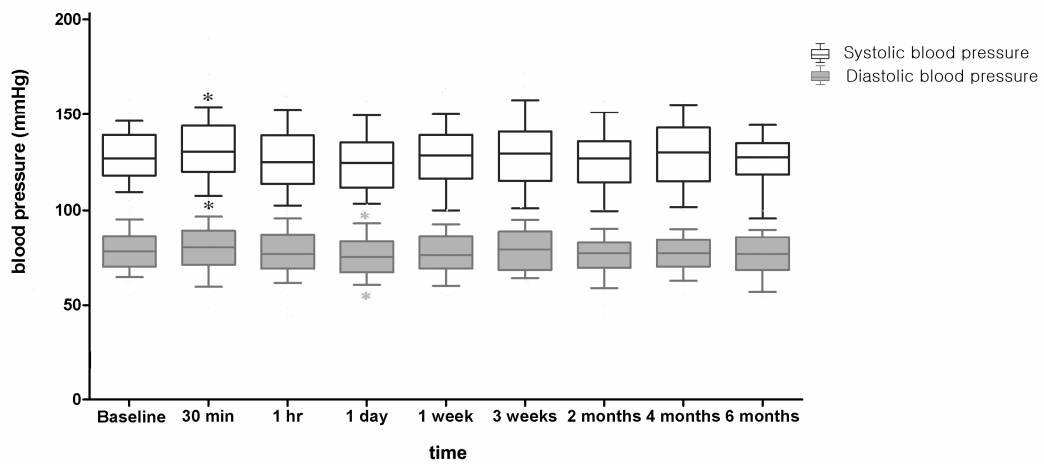


Fig. 2. Blood pressure changes in non-hypertensive group after a single 1.25 mg intravitreal injection of bevacizumab. The boxplot depicts the 50% interquartile range of BP among the patients. Error bars indicate standard deviation.

시술 전에 측정된 평균 안압은 고혈압 이환군에서 12.41 ± 2.91 mmHg, 비이환군에서 13.21 ± 2.31 mmHg로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($P = 0.08$). 두 군 모두에서 시술 후 30분째에 측정된 평균 안압이 시술 전에 비해 통계적으로 유의하게 상승되었으나 ($p < 0.05$), 시술 후 1일 및 1주 째에 측정된 평균 안압은 시술전에 비해 통계적으로 유의하게 하강한 소견을 보였다 ($p < 0.05$). 시술 30분 후에 안압이 25 mmHg 이상으로 상승된 예는 없었으며, 녹내장 약물의 사용이 필요하였던 경우도 없었다.

두 군에서 안압의 유의한 변화가 관찰된 시술 후 1주간의 혈압과 안압 간의 상관관계를 분석한 결과, 고혈압 이환군에서는 수축기 또는 이완기 혈압과 안압 사이에 통계적으로 유의한 상관관계가 나타나지 않았으나 ($p > 0.05$), 비이환군에서는 수축기 혈압과 안압, 이완기 혈압과 안압이 모두 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 나타내는 것으로 분석되었다 ($P < 0.05$) (Table 3, 4).

Table 2. Intraocular pressure (mmHg) changes in hypertensive & non-hypertensive patients

	Baseline	30 min after injection	1 day	1 week	3 weeks	2 months	3 months	4 months	5 months	6months
Mean IOP ± SD	13.11	14.58	11.99	12.16	12.75	12.75	13.10	13.22	13.17	13.20
in Hypertensive group	± 2.31	± 2.88*	± 2.60*	± 2.31*	± 2.54	± 2.51	± 2.40	± 2.71	± 2.20	± 2.01
(Min. , Max.)	(9 , 18)	(9 , 24)	(6 , 21)	(7 , 19)	(8 , 19)	(8 , 19)	(9 , 18)	(9 , 19)	(9 , 16)	(10 , 16)
Mean IOP ± SD	12.77	13.78	10.82	11.71	12.19	12.55	12.79	12.78	13.04	13.06
in Non-hypertensive	± 2.97	± 3.97*	± 2.63*	± 2.47*	± 2.97	± 3.09	± 3.40	± 2.58	± 3.36	± 2.26
group (Min. , Max.)	(6 , 20)	(2 , 25)	(3 , 16)	(6 , 18)	(6 , 21)	(5 , 20)	(6 , 26)	(9 , 18)	(7 , 20)	(9 , 18)

*Significant change compared with baseline measurement (paired *t*-test, $p < 0.05$).

IOP, intraocular pressure; SD, standard deviation.

Table 3. Correlation between systolic blood pressure and intraocular pressure

	Baseline	30 min after injection	1 day	1 week
Hypertensive group	0.093	0.072	0.334	0.324
Non-hypertensive group	0.011*	0.037*	0.001*	0.007*

*Statistically significant (Pearson relation coefficient, $p < 0.05$).

Table 4. Correlation between diastolic blood pressure and intraocular pressure

	Baseline	30 min after injection	1 day	1 week
Hypertensive group	0.0941	0.235	0.906	0.882
Non-hypertensive group	0.004*	0.007*	0.002*	0.044*

*Statistically significant (Pearson relation coefficient, $p < 0.05$).

IV. 고 찰

최근 여러 망막혈관질환에 대한 베바시주맙의 효능이 보고되면서 (Arevalo 등, 2007; Rich 등, 2006; Gunduz와 Bakri, 2008) 유리체강내 베바시주맙 주입술이 널리 이용되고 있다. 일시적인 안압의 상승이나 혈압 상승의 위험 등 여러 부작용이 보고되고 있지만 (Wu 등, 2007, Hollands 등, 2007; Falkenstein 등, 2007), 고혈압 이환 여부에 따라 안압 및 혈압의 변화에 차이가 있는지에 대한 연구는 없었다.

본 연구에서 유리체강내 베바시주맙 주입술 후 고혈압 이환군에서 통계적으로 유의한 혈압의 변화는 보이지 않았다. 이는 이전의 보고와 같은 결과로 고혈압 환자들은 항고혈압 약제를 복용함으로써 인해 혈관긴장도가 엄격히 조절되기 때문에 감정적 스트레스 등에 의한 영향을 적게 받는 것으로 생각된다 (Ziemssen 등, 2008). 하지만 고혈압 비이환군에서는 시술 30분 후 수축기 혈압이 시술 전에 비해 통계적으로 유의하게 상승되었으며, 시술 1일 째, 이완기 혈압이 시술 전에 비해 통계적으로 유의하게 하강된 소견을 보였다. 이는 Kernt 등이 보고한 바와 같이 시술에 관련된 감정적 스트레스의 이완 및 혈압의 생리적 일중 변화 등에 의한 것으로 생각된다 (Kernt 등, 2007). Bakri 등이 보고한 바에 따르면 동물 실험에서 유리체강내로 베바시주맙을 주입하였을 때, 혈중 최고 농도에 도달한 시기는 주입 8일 후였으므로 (Bakri 등, 2007) 시술 30분 째에 발생한 일시적 수축기 혈압의 상승이 베바시주맙의 혈관내피성장인자 억제에 의한 효과일 가능성은 없을 것으로 생각된다.

혈관내피성장인자에 대한 억제제가 고혈압을 발생시키는 기전은 정확히 밝혀지지지는 않았으나, Mourad 등에 따르면 베바시주맙에 의한 혈관내피세포의 기능부전과 미세혈관의 수적 감소 등이 혈압의 상승과 밀접한 연관이 있으며 (Mourad 등, 2008), 6개월 동안 환자들에게 투여된 베바시주맙의 누적 용량은 평균 3.16 ± 0.9 g이었다. 본 연구에서 두 군 모두 6개월에 걸쳐 장기적인 혈압의 상승 소견이 관찰되지 않았지만 대상자 135명 중 50명만이 베바시주맙 주입술을 반복 시행받은 것을 고려해 볼 때, 추후 지속적인 반복 주사 후 베바시주맙에 의한 혈압의 변화에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

유리체강내 베바시주맙 주입술 직후에 보이는 안압의 일시적 상승 소견은 유리체 용적의 증가와 관련되어 있는데, 부적절한 주입용량, 공막 경성, 주입 부위로부터의 역류, 주사바늘의 직경 등의 여러 요인이 이러한 유리체 용적의 변화에 영향을 미친다고 보고되어 있다 (Bakri 등, 2007). 이전의 많은 연구에서 유리체강내 베바시주맙 주입술이 지속적인 안압의 변화를 일으키지 않아 녹내장 약물의 투여는 필요없었다고 보고되어 있지만 (Hollands 등, 2007; Falkenstein 등, 2007), Blanco 등은 시술 직후의 급격한 안압의 상승이 이전에 시신경 유두 손상이 있었거나 안압 상승에 취약한 환자들에게는 시신경 손상을 유발할 위험을 고려해야 한다고 보고하였다 (Blanco 등, 1998). 이와 관련되어 시술 전 전방천자의 필요성이나 술후 1시간 째에 안압의 측정이 필요한지에 대해서는 아직까지 논란이 있다.

본 연구에서 시술 30분 후 두 군 모두에서 안압이 시술 전에 비해 통계적으로 유의하게 상승된 소견을 보였는데 이는 이전의 연구 결과와 일치한다 (Bakri 등, 2007; Hollands 등, 2007). 본 연구에서 시술 후 30분 째 안압이

25 mmHg 이상으로 상승되었던 경우는 없었으며, 이후 통계적으로 유의한 안압의 상승 소견을 보이지 않았다는 것을 고려할 때, 시술 후 60분 쯤의 안압 측정은 필요하지 않을 것으로 생각된다. 하지만 본 연구에서 녹내장 환자들에 대상에서 제외했기 때문에 녹내장 환자들에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다.

본 연구에서 시술 후 1일 및 1주째에 측정된 안압이 두 군 모두에서 시술 전에 비해 통계적으로 유의하게 하강하였는데, 이는 섬유주 세포들의 변화에 의한 것으로 생각된다. 섬유주 세포들은 안압상승에 의한 섬유주 세포외 기질의 기계적 신장이나 뒤틀림 등에 반응하여 Matrix metalloproteinase enzyme 등을 활성화함으로써 방수의 유출을 증가시켜 안압을 정상 범위로 유지하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다 (Acott 등, 2008; Bradley 등, 2001). 따라서 일시적 안압 상승에 의해 방수 유출이 증가된 후 다시 정상화되는 과정에서 단기간의 안압 하강 소견이 나타나는 것으로 생각된다.

Xu 등은 혈압과 안압의 변화가 양의 상관관계를 가지고 있음을 보고하였으며 (Xu 등, 2007), Vaajanen 등은 동물 실험을 통해 안지오텐신 수용체 길항제와 같은 항고혈압 약제의 경구 투여가 혈압을 효과적으로 낮추는데 비해 안압은 미약하게 낮추는 것으로 보고하였다 (Vaajanen 등, 2008). 이러한 사실은 본 연구에서 고혈압 비이환군에서는 혈압과 안압이 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보인데 비해 고혈압군에서는 혈압과 안압이 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았던 결과를 설명할 수 있다.

본 연구의 제한점은 대상 환자의 수가 적고, 혈압의 측정이 1회씩 시행되었다는 것이다. 시술 후 초기에 일시적인 안압 및 혈압의 변화를 관찰할

수 있었으나 전체적으로 안압과 혈압은 술전에 비해 지속적인 변화를 보이지 않았다. 이러한 결과를 확인하기 위해서 앞으로 좀더 큰 규모의 연구가 진행되어야 할 것이다.

혈압은 일중 변동을 나타내기 때문에 좀더 정확한 혈압의 변화를 연구하기 위해서 활동성 혈압 감시(ambulatory blood pressure monitoring)가 유용할 수 있으나 이는 비용적 문제와 함께 환자에게 불편함을 초래한다. 전신적 베바시주맙 투입술 후 혈압의 상승이 수개월 이후에 발생하였던 것을 고려할 때 (Mourad 등, 2008; Hurwitz와 Saini 등, 2006) 단기간의 활동성 혈압 감시는 본 연구에 있어 적합하지 않다고 생각되며, 본 연구의 결과는 고혈압 환자들을 대상으로 유리체강내 베바시주맙 주입술 후 24시간 혈압감시를 시행한 연구 결과와 같은 양상을 보였다 (Ziemessen 등, 2008).

혈압과 안압의 측정에서 일중 변동의 영향을 최소화하기 위해 매 경과 관찰시 하루의 일정한 시간에 측정이 필요한데 (Ceyhan 등, 2003), 본 연구에서는 환자들이 일정한 오후 시간에 경과 관찰되어 일중 변동의 영향을 크게 받지 않았을 것으로 생각된다.

결론적으로 유리체강내 베바시주맙 주입술은 일시적으로 혈압의 변화 및 안압의 상승을 유발할 수 있으나 장기적으로 볼 때 고혈압의 이환여부와 관계없이 유의한 혈압과 안압의 변화를 일으키지 않았다. 따라서 유리체강내 베바시주맙 주입술은 혈압 조절 상태가 양호한 고혈압 환자들에게 있어 안전하게 안과적 치료에 이용될 수 있는 시술이라고 할 수 있다. 하지만 본 연구는 녹내장 진단을 받은 환자들을 대상에서 제외하였으므로 녹내장 환자들에게 있어 시술 초기의 안압 상승에 대한 영향 및 시술 후 60분 쯤에

안압측정의 필요성에 대해서는 향후 연구가 필요하다고 생각된다. 또한 반복적으로 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행받은 경우에 체내 누적으로 인한 장기적 영향 및 혈압 조절 상태가 불량한 환자들에서의 영향에 대해서도 추가적인 연구가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

V. 결 론

유리체강내 베바시주맵 주입술이 혈압과 안압에 미치는 영향이 고혈압 이환여부에 따라 차이가 있는지에 대해 알아보하고자 하였다. 고혈압 이환군 61명, 비이환군 74명 등 총 135명의 환자를 대상으로 분석한 결과, 유리체강내 베바시주맵 주입술 후 시술 전에 비해 일시적인 유의한 안압의 상승이 유발되나 장기적으로 볼 때 고혈압의 이환여부와 관련없이 유의한 혈압과 안압의 변화를 일으키지 않았다. 따라서 유리체강내 베바시주맵 주입술은 고혈압 이환여부와 관련없이 안전하게 안과적 치료에 이용될 수 있는 시술이라고 할 수 있을 것이다.

참고 문헌

1. Acott TS, Kelley MJ.: Extracellular matrix in the trabecular meshwork. *Exp Eye Res* 86: 543–561, 2008
2. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Berrocal MH, Solis-Vivanco A, Farah ME: Primary Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 114: 743–750, 2007
3. Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA, Hodge DO, Diehl N, Hillemeier J.: Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye* Epub ahead of print, 2007
4. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ: Pharmacokinetics of intravitreal Bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 114: 855–859, 2007
5. Battegay EJ, de Miguel LS, Petrimpol M, Humar R: Effects of anti-hypertensive drugs on vessel rarefaction. *Current Opinion in Pharmacology* 7: 151–157, 2007
6. Blanco A, Harris A, Cantor LB, Abreu MM, Weinland M.: Effects of short-term increase of intraocular pressure on optic disc cupping. *Br J Ophthalmol* 82: 880–883, 1998

7. Bradley JMB, Kelley MJ, Zhu X, Anderssohn AM, Alexander JP, Acott TS.: Effects of mechanical stretching on trabecular matrix metalloproteinases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42: 1505–1513, 2001
8. Ceyhan M, Gunaydin S, Yorgancioglu C, Zorlutuna Y, Uluoglu C, Zengil H: Comparison of circadian rhythm characteristics of blood pressure and heart rate in patients before and after elective coronary artery bypass surgery. *Chronobiol Int* 20: 337–349, 2003
9. Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR: Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 27: 1044-1047, 2007
10. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E: The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 90: 1344-1349, 2006
11. Gündüz K, Bakri SJ: Intravitreal bevacizumab for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eye* 22: 1168–1171, 2008
12. Hollands H, Wong J, Bruen R, Campbell RJ, Sharma S, Gale J: Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Can J Ophthalmol* 42(6): 807-811, 2007

13. Hurwitz H, Saini S: Bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer: safety profile and management of adverse events. *Semin Oncol* 33 (Suppl 10): S26–S34, 2006
14. Im L, Allingham RR, Singh I, Stinnett S, Fekrat S: A Prospective Study of Early Intraocular Pressure Changes After a Single Intravitreal Triamcinolone Injection. *J Glaucoma* 17: 128–132, 2008
15. Kamba T, McDonald DM: Mechanism of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 96: 1788-1795, 2007
16. Kernt M, Neubauer AS, Kampik A: Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment is safe in term of intraocular and blood pressure. *Acta Ophthalmol Scand* 85: 119–120, 2007
17. Klein BE, Klein R, Knudtson MD: Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol* 89: 284–287, 2005
18. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS: Systemic Bevacizumab (Avastin) Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 112: 1035–1047, 2005

19. Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, Levy BI.: Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol* 19: 927–934, 2008
20. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW Jr, Gonzalez S, Feuer WJ, Lin RC, Lalwani GA, Nguyen JK, Kumar G: Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Retina* 26: 495–511, 2006
21. Sane DC, Anton L, Brosnihan KB: Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis* 7: 193-201, 2004
22. Vaajanen A, Mervaala E, Oksala O, Vapaatalo H.: Is there a relationship between blood pressure and intraocular pressure? An experimental study in hypertensive rats. *Curr Eye Res* 33: 325–332, 2008
23. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, Maia M, Roca JA, Rodriguez FJ: Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin) : results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246(1): 81-87, 2007
24. Xu L, Wang H, Wang Y, Jonas JB: Intraocular pressure correlated with arterial blood

pressure : The Beijing study. *Am J Ophthalmol* 144: 461-462, 2007

25. Ziemssen F, Zhu Q, Peters S, Grisanti S, El Wardani M, Szurman P, Bartz-Schmidt KU; Tuebingen Bevacizumab Study Group, Ziemssen T: Intensified monitoring of circadian blood pressure and heart rate before and after intravitreal injection of bevacizumab: preliminary findings of a pilot study. *Int Ophthalmol* Epub ahead of print, 2008

- ABSTRACT -

Blood Pressure and Intraocular Pressure Changes in Hypertensive and Non-hypertensive Patients after Intravitreal Bevacizumab Injection

Hun Sub Lim

Department of Medical Sciences

The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Ho Min Lew)

Purpose : To evaluate the changes in blood pressure (BP) and intraocular pressure (IOP) in patients with and without hypertension after intravitreal bevacizumab (Avastin[®]) injection.

Methods: This study analyzed 135 consecutive patients treated with intravitreal bevacizumab injection for retinal vascular diseases over a 6-month period. IOP and BP were measured before and 30 minutes, 1 hour (IOP was not measured at 1 hour after injection), 1 day, 1 week, 3weeks and every 1 month after bevacizumab injection. Statistical analysis was performed.

Results: The mean baseline systolic and diastolic pressures were significantly higher in the hypertensive group (systolic $P = 0.001$, diastolic $P = 0.023$). None of the systolic and diastolic values after injection differed significantly from the baseline values in the

hypertensive group. In contrast, the 30-minute systolic values were significantly higher than baseline ($P < 0.05$), and the 1-day diastolic values were lower than before surgery in the non-hypertensive group ($P < 0.05$). The mean baseline IOP of the non-hypertensive and hypertensive groups was similar ($P = 0.08$). The mean IOP 30 minutes after injection was significantly higher than the baseline mean IOP ($P < 0.05$), and the mean IOP at 1 day and 1 week was significantly lower than before surgery in both groups ($P < 0.05$).

Conclusion: Although a few values were statistically significant, the overall trend showed no major changes in BP and IOP after injection, and intravitreal bevacizumab injection is safe in terms of BP and IOP in both hypertensive and non-hypertensive patients after 6-months of follow-up.

Key words : Intravitreal bevacizumab injection, Intraocular pressure, Blood pressure, Hypertension