

망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 유리체강 내 베바시주맙 3회 주입 후 비순응 관련 요인

Factors Related to Refractory Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion

박지현 · 박정민

Ji Hyun Park, MD, Jung Min Park, MD, PhD

메리놀병원 안과

Department of Ophthalmology, Maryknoll Medical Center, Busan, Korea

Purpose: To evaluate the factors associated with refractory macular edema (ME) secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO) after three times of intravitreal bevacizumab (IVB) injections.

Methods: Ninety eyes of Ninety patients, who were retrospectively reviewed, were treated with IVB of 1.25 mg (0.05 mL) for ME secondary to BRVO, repeated three times at 4-week intervals and then followed-up for at least 4 months after the IVB. The patients were classified as refractory if there was an increase in the mean retinal thickness >150 μ m when measured 1 month after the three injections. The patients were divided into two groups: a responsive group (46 eyes) and a refractory group (44 eyes).

Results: In univariate logistic regression analyses, age, diabetes mellitus, hypertension, visual acuity, maximal combined response b wave amplitude (Max B amp), maximal combined response B/A ratio (Max B/A), cone response b wave amplitude, subfoveal choroidal thickness (SFCT), and the number of hyperreflective foci (HF) were risk factors for refractory ME of BRVO ($p = 0.045$, $p = 0.010$, $p = 0.037$, $p = 0.034$, $p = 0.003$, $p = 0.004$, $p = 0.001$, $p = 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). In backward multivariate logistic regression analyses, age, Max B amp, Max B/A, SFCT and number of HF were risk factors for refractory ME of BRVO ($p = 0.024$, $p = 0.004$, $p = 0.047$, $p = 0.033$ and $p = 0.049$, respectively).

Conclusions: Baseline age, Max B amp, Max B/A, SFCT and number of HF predicted the probability of refractory ME secondary to BRVO after IVB.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(12):1367-1375

Keywords: Bevacizumab, Branch retinal vein occlusion, Electroretinogram, Hyperreflective foci, Subfoveal choroidal thickness

망막분지정맥폐쇄는 망막혈관질환 중 당뇨병망막병증 다음 두 번째로 흔한 질환이다. 이 질환에서 시력이 감소하는 가장 중요한 원인은 황반부종이며, 황반부종은 혈관망막장

벽의 파괴로 인한 혈관투과성 증가에 기인하므로, 이에 관여하는 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)를 억제하는 방법으로 유리체강 내 항혈관내피성장인자, 베바시주맙(Avastin[®], Genetech, South San Francisco, CA, USA) 주입술이 활용되어 왔다.^{1,2} 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 치료로 유리체강 내 베바시주맙 치료는 여러 연구에서 망막두께의 감소와 시력개선효과, 적은 부작용으로 치료에 대한 안정성과 효과가 보고되었지만, Prager et al³은 베바시주맙 3회 주사 후에도 부종의 악화로 재치료를 요하는 환자가 많았으며, 또한 1년간 베바시주맙을 지속적으로 주사해도 20% 이상의 환자에서

■ Received: 2017. 6. 8. ■ Revised: 2017. 11. 13.

■ Accepted: 2017. 11. 30.

■ Address reprint requests to Jung Min Park, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Maryknoll Medical Center, #121
Junggu-ro, Jung-gu, Busan 48972, Korea
Tel: 82-51-461-2540, Fax: 82-51-465-7470
E-mail: pjml438@hanmail.net

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

© 2017 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.

황반부종이 완전하게 소실되지 않는 한계가 있음을 보고하였다. 이에 본 연구에서는 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종에 대한 치료로 유리체강 내 베바시주맙을 한 달 간격으로 3회 주입 후 4개월 이상, 즉 유리체강 내 베바시주맙 주입 시작 후 6개월 이상 경과관찰이 가능하였던 환자를 후향적으로 분석하여, 향후 망막분지정맥폐쇄 환자 치료 시 비순응과 관련된 인자를 예측하고자 한다.

대상과 방법

2012년 2월부터 2016년 8월까지 망막분지정맥폐쇄로 인해 빛간섭단층촬영상 평균망막두께가 250 μm 이상인 황반부종 환자에서 유리체강 내 베바시주맙을 한 달 간격으로 3회 주입 후 4개월 이상 경과관찰이 가능, 즉 유리체강 내 베바시주맙 주입 시작 후 6개월 이상 경과관찰이 가능한 90명, 90안에 관하여 후향적으로 분석하였으며, 헬싱키 선언에 입각한 본원 의학연구윤리심의위원회의 승인 아래 진행되었다(승인번호: 2017-241).

망막분지정맥폐쇄가 재발한 경우와 환자의 증상이 3개월 이상 경과한 경우, 황반부종의 치료를 위해 격자레이저 광응고술이나 국소 광응고술, 유리체강 내 혹은 테논낭하 트리아미놀론 주입술을 시행한 경우는 제외하였다. 즉, 모든 환자는 황반부종에 대한 다른 치료를 받지 않은 처음 발병한 급성기 상태였다. 시력저하를 유발할 수 있는 심한 백내장(Lens Opacities Classification System III [LOCS III]) 상 3단계 이상), 최근 6개월 내에 백내장 수술 이외의 안내 수술 과거력이 있는 경우, 고도근시(6디옵터 이상), 고도원시(6디옵터 이상), 빛간섭단층촬영사진에서 미세구조를 구분하기 어려운 화질을 보이는 경우 또한 대상에서 제외하였다. 비순응은 베바시주맙 3회 주입 후 1개월 기준으로 빛간섭단층촬영상 평균망막두께가 150 μm 이상 증가한 경우로 정의하였고, 순응군(46명, 46안)과 비순응군(44명, 44안)으로 나누어 비교 분석하였다.

유리체강 내 베바시주맙 주입술은 0.5% proparacaine을 이용한 점안 마취 후 5% povidone-iodine solution을 이용한 무균적 처치 후 진행되었다. 베바시주맙(1.25 mg/0.05 mL)은 유수정체 안에서는 윤부에서 3.5 mm 후방에서, 인공수정체 안에서는 윤부에서 3.0 mm 후방에서, 30-gauge 바늘로 섬모체평면부(pars plana)를 통하여 주입하였다. 주입 후 간접안저검사를 통하여 시신경 유두의 관류를 확인하였다. 환자의 잠재적인 주입술 관련 합병증에 대하여 관찰하며 1주일 동안 점안항생제(Moxifloxacin, Vigamox, Alcon, Fort Worth, TX, USA)를 사용하였다. 주입술은 한 달 간격으로 3회 시행되었고, 3회 시행 후 1개월을 기준으

로 순응, 비순응 여부를 확인하였다.

모든 환자에서 시술 전과 베바시주맙 3회 주입 후 1개월째 세극등현미경검사, 굴절검사 및 최대교정시력, 안저검사, 빛간섭단층촬영(Cirrus-HD OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), 시술 전 표준망막전위도를 시행하였다. 최대교정시력은 통계적 분석을 위하여 logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR) scale로 전환하였다.

망막전위도 검사는 International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV)에 따라 시행되었다. 검사는 동일한 1명의 검사자에 의해, 외부인의 출입과 외부의 소음이 차단된 격리된 방에서 UTAS-E3000 system (Leight Krossowsky Chen, Gaithersburg, MD, USA)을 이용하여 실시되었다. 환자는 양안에 산동제를 점안하여 충분히 산동시키고, 30분간 암순응을 시켰다. 암순응 후 양안에 0.5% proparacaine을 점안하여 국소마취를 시행하고 1% methylcellulose를 소량 도포한 각막전극 ERG-Jet (Univer-so Plastique SA, La Chaux-de-Fonds, Switzerland)을 삽입하였다. 기준전극과 기록전극은 검사안과 동일한 방향의 가쪽 눈구석에 부착하고, 접지전극은 이마중심에 부착하였다. 이후 환자의 얼굴을 automatic Ganzfield stimulator (Leight Krossowsky Chen, Gaithersburg, MD, USA)에 고정시킨 후 반구형 돔 내부 중앙의 밝은 빛을 주시하도록 하였다.

간체반응은 -24 dB의 단일 백색광을 사용하였으며, 자극의 지속시간은 5 ms 이하, 2초 이상의 간격을 두고 5번의 반응을 얻어 이를 평균한 반응에서 b파의 최대진폭을 측정하였다. 최대혼합반응은 0 dB의 단일 백색광, 자극의 지속시간은 5 ms 이하, 10초 이상의 간격을 두고 5번의 반응을 얻어 이를 평균으로 a, b파의 진폭을 측정하였다. 진동소파 반응 또한 0 dB의 단일 백색광, 자극의 지속시간은 5 ms 이하로 15초 이상의 간격을 두고 3번의 반응을 얻어 이를 평균으로 진폭을 측정하였다. 이후 10분간의 명순응 후에 주변조명을 30 cd/m^2 로 유지하면서 단일광추체반응검사와 30 HZ 점멸광 반응 검사를 시행하였다. 단일광추체반응검사는 0 dB의 단일 백색광, 자극의 지속시간은 5 ms 이하, 1초 이상의 간격을 두고 5번의 반응을 얻어 이를 평균으로 b파의 진폭을 측정하였다. 30 HZ 점멸광 반응 검사는 0 dB의 단일 백색광을 사용하여 30 HZ의 점멸광을 주어 초기 수 초간 반응을 제외한 반응을 기록해 10초 동안 평균하여 검사값을 얻었다.

황반부 1 mm 권역의 망막두께를 재는 평균망막두께(mean retinal thickness)는 빛간섭단층촬영기에서 자동으로 측정되어 제시되는 값을 이용하였고, 중심와아래 맥락막두께는 enhanced depth imaging (EDI)을 촬영하여 중심와아래 망막색소상피층 외경계에서 내측 공막경계까지의 수직

거리로 정의하고, 빛간섭단층촬영기 자체 프로그램에서 제공되는 scale bar를 이용하여 두 명의 연구자가 수동으로 측정하여 중앙값을 계산하여, 활용하였다. 고반사점의 개수는 중심와를 통과하는 horizontal scan의 중심와로부터 좌우로 750 μm 이내의 범위에서 측정되었고, 이 또한 두 명의 연구자가 수동으로 개수를 세어 중앙값을 계산 후, 활용하였다. 고반사점은 망막색소상피와 같거나 더 강한 반사 정도를 가진 경계가 명확한 점으로 그 크기는 지름 20-40 μm 로 정의하였다. 지름 20 μm 이하의 점은 잡음 신호와 구분이 어려워 배제하였고, 40 μm 를 초과하는 점은 안저사진에서 전형적인 경성삼출물에 대응되어 배제하였다(Fig. 1). 고반사점은 위치에 따라 신경섬유층으로부터 외핵층까지를 내망막, 외경계막으로부터 망막색소상피층까지를 외

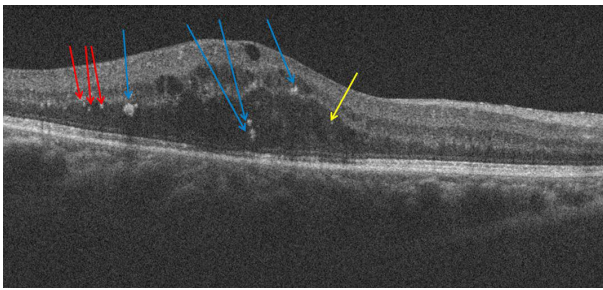


Figure 1. Horizontal sectional image of optical coherence tomography (OCT) in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. The OCT shows sparse exudates. Yellow arrow shows exudate smaller than 20 μm , blue arrows show exudates bigger than 40 μm and red arrows show exudates 20 μm to 40 μm , hyperreflective foci.

망막으로 분류하였고, 내망막과 외망막에 동시에 위치하는 경우는 외망막으로 분류하였다. 또한 외경계막과 빛수용체 내외절경계부의 손상 여부를 확인하였다.

통계분석은 Statistical Package for Social Science (SPSS) ver. 19.0 통계패키지 프로그램(IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 순응군과 비순응군 간 요인들의 수치 차이를 알아보기 위해 Chi-square test와 Independent sample *t*-test를 시행, 유리체강 내 베바시주입 3회 주입 전과 3회 주입 1달 후의 각 요인들의 수치 비교를 위해 Paired *t*-test와 McNemar test를 시행, 비순응에 영향을 미치는 요인에 관해 알아보기 위해 단변량(univariate)과 다변량(multivariate) 분석을 시행하였다.

결 과

대상 환자는 총 90명, 90안이었으며, 이 중 남자가 33안, 여자가 57안이었다. 순응군($n=46$)을 Group I, 비순응군($n=44$)을 Group II로 정의하였고, 대상 환자의 총 관찰기간은 6.01 ± 1.95 개월이었으며, 비순응군의 경우 총 관찰기간은 7.37 ± 1.79 개월, 총 주사횟수는 5.15 ± 1.21 회였으며, 순응군의 경우 총 관찰기간인 5.19 ± 1.51 개월 동안 평균망막두께가 150 μm 이상 증가하지 않았다. 연령은 순응군보다 비순응군에서 높았으며, 당뇨, 고혈압을 가진 경우도 비순응군에서 더 많았으며, 치료 전 시력 또한 비순응군이 나빴다. 이는 모두 통계적으로 유의하였다. 하지만 굴절값의 경우 순응군은 -2.01 ± 2.51 diopter, 비순응군은 -2.73 ± 2.47 diopter로 두 군 간 유의한 차이는 없었다(Table 1).

Table 1. Baseline characteristics of patients

| | Group I (n = 46) | Group II (n = 44) | <i>p</i> -value |
|--------------|------------------|-------------------|---------------------|
| Gender | | | 0.705 [‡] |
| Male | 16 (34.8) | 17 (38.6) | |
| Female | 30 (65.2) | 27 (61.4) | |
| Age (years) | 61.72 ± 9.88 | 66.57 ± 12.19 | 0.041 ^{**} |
| DM | | | 0.006 ^{**} |
| Yes | 4 (8.7) | 14 (31.8) | |
| No | 42 (91.3) | 30 (68.2) | |
| HTN | | | 0.035 ^{**} |
| Yes | 18 (39.1) | 27 (61.4) | |
| No | 28 (60.9) | 17 (38.6) | |
| VA (logMAR) | 0.67 ± 0.41 | 0.97 ± 0.52 | 0.026 ^{**} |
| SE (diopter) | -2.01 ± 2.51 | -2.73 ± 2.47 | 0.100 [‡] |
| Laterality | | | 0.993 [‡] |
| Right | 24 (52.2) | 23 (52.3) | |
| Left | 22 (47.8) | 21 (47.7) | |

Values are presented as mean \pm SD or n (%) unless otherwise indicated. The patients were classified as refractory if there was an increase in the mean retinal thickness >150 μm when measured 1 month after the three injections. Baseline: At first visit. Group I: Responsive group, Group II: Refractory group.

DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; VA = visual acuity; SE = spherical equivalents.

* $p < 0.05$; [‡]Mean \pm standard deviation, Independent sample *t*-test *p*-value; [‡]Chi-square test *p*-value.

망막전위도의 경우 간체반응의 b파 진폭은 순응군은 $130.50 \pm 36.94 \mu V$, 비순응군은 $61.33 \pm 11.34 \mu V$, 간체반응의 b/a 비는 순응군은 26.22 ± 26.17 , 비순응군은 15.73 ± 18.51 , 최대혼합반응의 b파 진폭은 순응군은 $415.33 \pm 39.03 \mu V$, 비순응군은 $284.16 \pm 60.07 \mu V$, 최대혼합반응의 b/a 비는 순응군은 2.07 ± 0.34 , 비순응군은 1.72 ± 0.38 , 진동소파 합인 평균은 순응군은 $43.1 \pm 21.3 \mu V$, 비순응군은 $27.9 \pm 23.7 \mu V$, 단일광추체반응의 b파 진폭은 순응군은 $108.77 \pm 18.89 \mu V$, 비순응군은 $90.65 \pm 25.86 \mu V$, 30 HZ 점멸광반응의 진폭은 순응군은 $90.40 \pm 12.68 \mu V$, 비순응군은 $71.68 \pm 16.26 \mu V$ 로 모두 순응군에서 비순응군에 비해 그

값이 유의하게 컸다(Table 2). 치료 전 평균망막두께는 순응군에서 $416.98 \pm 163.66 \mu m$ 로 $399.57 \pm 157.61 \mu m$ 인 비순응군에 비해 그 값이 큰 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 2).

중심와아래 맥락막두께의 경우 베바시주맵 3회 주입 전, 후 모두 비순응군(전: $250.87 \pm 32.19 \mu m$, 후: $219.76 \pm 28.31 \mu m$)에서 순응군(전: $224.39 \pm 21.51 \mu m$, 후: $199.52 \pm 20.22 \mu m$)에 비해 그 값이 유의하게 컸으며, 순응군, 비순응군 모두 베바시주맵 3회 주입 후 중심와아래 맥락막두께의 유의한 감소를 보였다($p < 0.01$, $p < 0.01$) (Table 3). 베바시주맵 3회 주입 전의 망막 내 정수압을 가진 환자의 수

Table 2. Comparison of baseline parameters of standard ERG and mean retinal thickness

| | Group I (n = 46) | Group II (n = 44) | p-value [†] |
|------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Rod B amp (μV) | 130.50 ± 36.94 | 61.33 ± 11.34 | 0.011 [*] |
| Rod B/A | 26.22 ± 26.17 | 15.73 ± 18.51 | 0.031 [*] |
| Max B amp (μV) | 415.33 ± 39.03 | 284.16 ± 60.07 | 0.023 [*] |
| Max B/A | 2.07 ± 0.34 | 1.72 ± 0.38 | 0.041 [*] |
| OPs (μV) | 43.1 ± 21.3 | 27.9 ± 23.7 | 0.011 [*] |
| Cone B amp (μV) | 108.77 ± 18.89 | 90.65 ± 25.86 | 0.015 [*] |
| 30 HZ amp (μV) | 90.40 ± 12.68 | 71.68 ± 16.26 | 0.033 [*] |
| MRT (μm) | 416.98 ± 163.66 | 399.57 ± 157.61 | 0.609 |

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated. The patients were classified as refractory if there was an increase in the mean retinal thickness $> 150 \mu m$ when measured 1 month after the three injections. Baseline: At first visit. Group I: Responsive group, Group II: Refractory group.

ERG = electroretinogram; Rod B amp = rod response b wave amplitude; Rod B/A = rod response B/A ratio; Max B amp = maximal combined response b wave amplitude; Max B/A = maximal combined response B/A ratio; OPs = average of oscillatory potentials; Cone B amp = cone response b wave amplitude; 30 HZ amp = 30 HZ flicker response amplitude; MRT = mean retinal thickness.

^{*} $p < 0.05$; [†]Mean \pm standard deviation, Independent sample *t*-test *p*-value.

Table 3. Comparison of subfoveal choroidal thickness, hyperreflective foci

| Variable | Group I (n = 46) | Group II (n = 44) | p-value [†] |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| SFCT (μm) | | | |
| Baseline | 224.39 ± 21.51 | 250.87 ± 32.19 | 0.010 [*] |
| IVB 3 | 199.52 ± 20.22 | 219.76 ± 28.31 | 0.007 [*] |
| p-value [‡] | 0.003 [*] | 0.002 [*] | |
| No. of HF | | | |
| Baseline | 16.20 ± 7.37 | 20.91 ± 6.89 | 0.002 [*] |
| IVB 3 | 9.13 ± 5.08 | 14.73 ± 6.09 | 0.013 [*] |
| p-value [‡] | 0.003 [*] | 0.005 [*] | |
| ELM disruption length (μm) | | | |
| Baseline | 611.20 ± 455.60 | 638.32 ± 489.21 | 0.059 |
| IVB 3 | 466.51 ± 401.98 | 488.77 ± 387.47 | 0.074 |
| p-value [‡] | 0.021 [*] | 0.015 [*] | |
| IS/OS disruption length (μm) | | | |
| Baseline | 625.13 ± 491.43 | 637.37 ± 479.71 | 0.055 |
| IVB 3 | 460.58 ± 411.73 | 482.91 ± 418.31 | 0.052 |
| p-value [‡] | 0.040 [*] | 0.046 [*] | |

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated. The patients were classified as refractory if there was an increase in the mean retinal thickness $> 150 \mu m$ when measured 1 month after the three injections. Baseline: At first visit. IVB 3: When 1 month after 3 times of intravitreal bevacizumab injections. Group I: Responsive group, Group II: Refractory group.

SFCT = subfoveal choroidal thickness; No. of HF = number of hyperreflective foci; ELM = external limiting membrane; IS/OS = junction of inner and outer photoreceptor segments.

^{*} $p < 0.05$; [†]Mean \pm standard deviation, Independent sample *t*-test *p*-value; [‡]Paired *t*-test *p*-value.

와 비율은 순응군(4명, 8.7%)에 비해 비순응군(17명, 38.6%)에서 높았으며, 순응군과 비순응군 간의 유의한 차이가 있었다(Table 4).

고반사점 개수의 경우 베바시주입 3회 주입 전, 후 모두 비순응군(전: 20.91 ± 6.89 , 후: 14.73 ± 6.09)에서 순응군(전: 16.20 ± 7.37 , 후: 9.13 ± 5.08)에 비해 그 값이 유의하게 컸으며, 순응군, 비순응군 모두 베바시주입 3회 주입 후 고반사점 개수의 유의한 감소를 보였다($p < 0.01$, $p < 0.01$) (Table 3).

베바시주입 3회 주입 전 고반사점의 위치(내망막, 외망막)는 순응군(외망막 65.2%)과 비순응군(외망막 72.7%) 간의 유의한 차이가 없었다(Table 4). 하지만 고반사점의 위치의 변화는 순응군의 경우 30명이 외망막에 존재하였으나 유리체강 내 베바시주입 주입 3회 후에는 22명이 외망막에 존재하여 통계적으로 유의하게 감소하였다. 비순응군의 경우도 32명이 외망막에 존재하였으나 유리체강 내 베바시주입 주입 3회 후에는 23명이 외망막에 존재하여 이 또한 통계적으로 유의하게 감소하였다($p < 0.05$, $p < 0.05$) (Table 5).

외경계막 불균일성(길이)의 경우 베바시주입 3회 주입

전, 후 모두 비순응군(전: $638.32 \pm 489.21 \mu\text{m}$, 후: $488.77 \pm 387.47 \mu\text{m}$)에서 순응군(전: $611.20 \pm 455.60 \mu\text{m}$, 후: $466.51 \pm 401.98 \mu\text{m}$)에 비해 그 값이 큰 경향을 보였지만 유의하지는 않았다. 하지만 순응군과 비순응군 모두 베바시주입 3회 주입 후 외경계막 불균일성(길이)의 유의한 감소를 보였다($p < 0.05$, $p < 0.05$) (Table 3).

빛수용체 내외절경계부의 경우 베바시주입 3회 주입 전, 후 모두 비순응군(전: $637.37 \pm 479.71 \mu\text{m}$, 후: $482.91 \pm 418.31 \mu\text{m}$)에서 순응군(전: $625.13 \pm 491.43 \mu\text{m}$, 후: $460.58 \pm 411.73 \mu\text{m}$)에 비해 그 값이 큰 경향을 보였지만 유의하지는 않았다. 하지만 순응군과 비순응군 모두 베바시주입 3회 주입 후 빛수용체 내외절경계부의 유의한 감소를 보였다($p < 0.05$, $p < 0.05$) (Table 3).

비순응에 영향을 미치는 요인에 관해 알아보기 위해 단변량(univariate)과 다변량(multivariate) 로지스틱회귀분석을 시행하였다. 단변량 로지스틱회귀분석 결과 연령, 당뇨, 고혈압, 시력, 최대혼합반응의 b와 진폭, 최대혼합반응의 b/a 비, 단일광추체반응의 b와 진폭, 중심와아래 맥락막두께, 고반사점의 개수가 비순응에 유의한 영향을 미치는 위험요인으로(각각 $p = 0.045$, $p = 0.010$, $p = 0.037$, $p = 0.034$,

Table 4. Comparison of baseline hyperreflective foci, subretinal fluid

| Variable | Group I (n = 46) | Group II (n = 44) | p-value [†] |
|-------------------------------|------------------|-------------------|----------------------|
| No. of HF | | | 0.442 |
| Outer retinal layer (ELM-RPE) | 30 (65.2) | 32 (72.7) | |
| Inner retinal layer (NFL-ONL) | 16 (34.8) | 12 (27.3) | |
| No. of SRF | | | 0.015* |
| Yes | 4 (8.7) | 17 (38.6) | |
| No | 42 (91.3) | 27 (61.4) | |

Values are presented as n (%) unless otherwise indicated. The patients were classified as refractory if there was an increase in the mean retinal thickness $> 150 \mu\text{m}$ when measured 1 month after the three injections. Baseline: At first visit. Group I: Responsive group, Group II: Refractory group.

No. of HF = number of hyperreflective foci; ELM = external limiting membrane; RPE = retinal pigment epithelium; NFL = nerve fiber layer; ONL = outer nuclear layer; No. of SRF = number of patients who have subretinal fluid; Yes = patients who have subretinal fluid; No = patients who don't have subretinal fluid.

* $p < 0.05$; [†]Chi-square test p-value.

Table 5. Comparison of position of hyperreflective foci in group I, II

| Variable | Baseline | IVB 3 | | p-value [†] |
|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| | | Outer retinal layer (ELM-RPE) | Inner retinal layer (NFL-ONL) | |
| Group I (n = 46) | Outer retinal layer (ELM-RPE) | 22 (95.7) | 8 (34.8) | 0.039* |
| | Inner retinal layer (NFL-ONL) | 1 (4.3) | 15 (65.2) | |
| Group II (n = 44) | Outer retinal layer (ELM-RPE) | 23 (92.0) | 9 (47.4) | 0.048* |
| | Inner retinal layer (NFL-ONL) | 2 (8.0) | 10 (52.6) | |

Values are presented as n (%) unless otherwise indicated. The patients were classified as refractory if there was an increase in the mean retinal thickness $> 150 \mu\text{m}$ when measured 1 month after the three injections. Baseline: At first visit. IVB 3: When 1 month after 3 times of intravitreal bevacizumab injections. Group I: Responsive group, Group II: Refractory group.

ELM = external limiting membrane; RPE = retinal pigment epithelium; NFL = nerve fiber layer; ONL = outer nuclear layer.

* $p < 0.05$; [†]McNemar test p-value.

Table 6. Regression analyses of baseline characteristics for refractory macular edema secondary to branch retinal vein occlusion after 3 times of intravitreal bevacizumab injections

| | Univariate | | Multivariate [†] | |
|------------------------------|-----------------|---------|---------------------------|---------|
| | OR (CI) | p-value | OR (CI) | p-value |
| Gender | | | | |
| Male | 1.2 (0.5-2.8) | 0.705 | | |
| Female | 1 | | | |
| Age (years) | 1.0 (1.0-1.1) | 0.045* | 1.0 (0.9-1.0) | 0.024* |
| DM | | | | |
| Yes | 4.9 (1.5-16.4) | 0.010* | 2.5 (0.5-13.1) | 0.293 |
| No | 1 | | | |
| HTN | | | | |
| Yes | 2.5 (1.1-5.8) | 0.037* | 4.2 (1.1-16.4) | 0.061 |
| No | 1 | | | |
| VA (logMAR) | 4.1 (1.1-15.2) | 0.034* | | |
| SE (diopter) | 3.9 (1.2-14.5) | 0.057 | | |
| Laterality | | | | |
| Right | 1.0 (0.4-2.3) | 0.993 | | |
| Left | 1 | | | |
| Rod B amp (μV) | 524.3 (0.0-1.0) | 0.976 | | |
| Rod B/A | 1.0 (1.0-1.1) | 0.054 | | |
| Max B amp (μV) | 1.1 (1.0-1.1) | 0.003* | 1.1 (1.0-1.2) | 0.004* |
| Max B/A | 17.4 (4.0-75.7) | 0.004* | 1.0 (1.0-1.0) | 0.047* |
| OPs (μV) | 1.0 (1.0-1.1) | 0.067 | | |
| Cone B amp (μV) | 1.0 (1.0-1.1) | 0.001* | 1.0 (1.0-1.0) | 0.312 |
| 30 HZ amp (μV) | 1.1 (1.0-1.1) | 0.073 | | |
| MRT (μm) | 1.0 (1.0-1.0) | 0.498 | | |
| SFCT (μm) | 1.0 (0.9-1.0) | 0.001* | 1.0 (1.0-1.1) | 0.033* |
| No. of HF | 1.2 (1.1-1.3) | 0.001* | 0.9 (0.8-1.0) | 0.048* |
| Position of HF | | | | |
| ORL | 1.3 (0.6-3.0) | 0.517 | | |
| IRL | 1 | | | |
| ELM disruption length (μm) | 1.4 (0.6-3.3) | 0.469 | | |
| IS/OS disruption length (μm) | 1.7 (0.7-4.2) | 0.235 | | |

Baseline: At first visit.

OR = odds ratio; CI = confidence interval; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; VA = visual acuity; SE = spherical equivalents; Rod B amp = rod response b wave amplitude; Rod B/A = rod response B/A ratio; Max B amp = maximal combined response b wave amplitude; Max B/A = maximal combined response B/A ratio; OPs = average of oscillatory potentials; Cone B amp = cone response b wave amplitude; 30 HZ amp = 30 HZ flicker response amplitude; MRT = mean retinal thickness; SFCT = subfoveal choroidal thickness; HF = hyper-reflective foci; ORL = outer retinal layer (ELM-retinal pigment epithelium [RPE]); IRL = inner retinal layer (nerve fiber layer [NFL]- outer nuclear layer [ONL]); ELM = external limiting membrane; IS/OS = junction of inner and outer photoreceptor segments.

* $p < 0.05$; [†]Multivariate logistic regression analysis with backward method.

$p=0.003$, $p=0.004$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$), 다변량 로지스틱회귀분석 결과 연령, 최대혼합반응의 b파 진폭, 최대 혼합반응의 b/a 비, 중심와아래 맥락막두께, 고반사점의 개수가 비순응에 유의한 영향을 미치는 위험요인으로 나타났다(각각 $p=0.024$, $p=0.004$, $p=0.047$, $p=0.033$, $p=0.049$) (Table 6).

경과관찰 동안 20안에서 발생한 결막 충혈(12안), 결막하 출혈(8안) 외에 망막박리, 유리체 출혈, 안내염 등은 발생하지 않았으며, 유리체강 내 베바시주맵 주입술에 의한 전신적 약물부작용 또한 관찰되지 않았다. 결막 충혈(12안)과 결막하 출혈(8안)은 대부분 주입술 후 수일에서 수 주

이내에 호전되었다.

고 찰

본 연구는 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종에 대한 치료로 유리체강 내 베바시주맵 주입 후 비순응과 관련된 인자를 성별, 연령, 당뇨와 고혈압 여부, 시력, 망막전위도, 빛간섭단층촬영을 이용한 평균망막두께, 중심와아래 맥락막두께, 고반사점으로 나누어 분석하였다. 최근 망막정맥 폐쇄질환의 위험인자로 고령, 고혈압, 당뇨, 비만, 고지혈증, 흡연, 남성 등이 제시되고 있다.^{4,5} Lee et al⁶은 망막분

지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 유리체강 내 베바시주입 주입술 시 연령이 높을수록 재주사율이 높은 것으로 보고하였고, 초진시력이 좋을수록 재주사 횟수가 감소하는 결과를 보인다고 보고하였으나 통계학적 의미는 없었다. 본 연구에서도 연령이 높고, 기저질환으로 당뇨, 고혈압을 가진 경우 비순응의 가능성이 높았다. 하지만 시력의 경우 초기 시력이 좋을수록 비순응의 가능성이 적었다. 또한 연령은 비순응에 영향을 미치는 위험요인이었다.

망막중심정맥폐쇄에서 형광안저혈관조영술은 심한 망막출혈이 동반된 경우 허혈 부위의 관찰에 한계가 있어 Karpe⁷는 망막전위도를 활용하기 시작하였다. 망막전위도의 a파는 주로 망막외층의 시세포의 과분극에 의해 생성, b파와 진동소파전위는 망막 내층에서 생성되며, 망막혈관의 허혈 정도의 판단은 망막내층의 미세혈관 상태를 반영하는 b파, b/a 비를 활용하는 것이 정확하다고 알려져 있다. 망막중심정맥폐쇄에서는 광범위한 모세혈관폐쇄가 일어난 허혈성에서 비허혈성보다 광순응 및 암순응 상태의 b파 진폭, b/a 비, 30 HZ 점멸광 반응의 진폭이 작게 나타난다.⁸ 본 연구에서도 비순응군에서 순응군보다 간체반응의 b파의 진폭, b/a 비, 최대혼합반응의 b파의 진폭, b/a 비, 진동소파전위 합인 평균치, 단일광추체반응의 b파의 진폭, 30 HZ 점멸광 반응의 진폭이 의미 있게 감소하였으며, 최대혼합반응의 b파 진폭, b/a 비는 비순응에 영향을 미치는 위험요인이었다. 이 결과는 비순응군에서 망막혈류에 의해 영양공급을 받는 망막 내층의 세포와 미세혈관의 상태가 순응군에 비해 허혈 상태임을 의미한다고 생각해 볼 수 있다.

Kang et al⁹은 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 유리체강 내 베바시주입 주입술 1회만으로 호전을 보이는 경우와 추가적인 주입술이 필요하였던 군 간의 초진 시의 망막두께는 차이가 없었다고 하였다. 본 연구에서도 평균 망막두께는 비순응에 유의한 영향을 미치지 않았다.

망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 중심와아래 맥락막두께가 증가하는 원인은 첫째, 망막 내 정수압의 증가, 둘째, 저산소증이 있다. 망막분지정맥폐쇄가 발생하면 혈관폐쇄 및 확장으로 안내혈류가 증가하고 혈관 외에 액체 성분이 쌓이면서 정수압이 높아진다. 이로 인해 바깥혈관-망막장벽이 손상을 받고, 망막 내 액체 성분이 인접한 맥락막으로 새어나가 맥락막의 두께를 증가시킬 수 있다.^{10,11} 또한 망막의 저산소증이 나타나면, 망막색소상피에서 혈관내피세포성장인자의 발현이 증가되어, 혈관이 확장되고, 안내 혈류량과 혈관의 투과성이 증가되어 맥락막두께가 증가할 수 있다.^{12,13} 본 연구에서는 비순응군의 중심와아래 맥락막두께가 순응군보다 유의하게 컸는데, 이는 비순응군(17명, 38.6%)에서 순응군(4명, 8.7%)보다 망막

내 정수압을 가진 환자의 수와 비율이 유의하게 높았고, 저산소증 또한 더 심해 혈관투과성이 높아져서라고 추측해 볼 수 있다. 또한 중심와아래 맥락막두께는 비순응에 유의한 영향을 미치는 위험요인이었다.

Tsuiki et al¹⁴은 36명의 망막중심정맥폐쇄환자를 대상으로 한 연구에서 중심와아래 맥락막의 두께는 망막중심정맥폐쇄환자의 눈에서 정상인 반대 눈에 비해 증가해 있다고 보고하였다. 하지만 50세 이상의 3,468명을 대상으로 시행한 Beijing Study¹⁵에서는 망막정맥폐쇄환자의 중심와아래 맥락막의 두께가 정상인에 비해 얇다고 보고하였다. 이는 Tsuiki et al¹⁴의 연구는 초기 망막중심정맥폐쇄 환자를 대상으로 하여 중심와아래 맥락막 두께가 두꺼웠으나, Beijing Study¹⁵에서는 초기 망막정맥폐쇄 환자뿐만 아니라 만성기의 환자까지 포함하여 만성기에 황반 부종이 흡수되어 중심망막두께가 회복되며 중심와아래 맥락막두께도 감소되었기 때문이라고 생각된다. 본 연구에서도 망막분지정맥폐쇄의 증상이 3개월을 초과하지 않은 경우와 재발이 아닌, 즉 처음 발병한 급성기 환자를 대상으로 하였기에 Tsuiki et al¹⁴의 연구에서와 비슷하게 모든 군에서 중심와아래 맥락막두께가 증가하였다.

맥락막혈관에는 혈관내피성장인자가 풍부하게 존재하는데 이를 유리체강 내 베바시주입(anti-VEGF) 주입술을 통해 막게 되면 맥락막혈관의 투과성이 감소하고, 결국 맥락막두께를 얇게 만들 수 있다.^{16,17} 본 연구에서도 두 군 모두에서 유리체강 내 베바시주입 3회 주입 후 주입 전에 비해 중심와아래 맥락막두께가 유의하게 감소하였다.

고반사점은 염증 환경에서 활성화된 미세아교세포, 빛수용체 세포의 퇴행 과정의 산물, 혈관망막장벽에서 누출된 지단백질이라는 가설이 제시되고 있다.^{18,19} 외경계막을 구성하는 빛수용체와 뿔세포 사이의 유착은 거대분자의 이동을 제한하여 정상적인 외경계막은 혈관의 누출 지단백이나 단백질 이동하는 것을 제한할 수 있다. 그러나 불균일한 외경계막은 누출 지단백이 외망막으로 이동하는 것을 차단할 수 없고, 이는 혈관의 누출 구성분들을 외망막을 거쳐 통과할 수 있게 한다. 결국 이 고반사점들은 빛수용체층을 포함한 외망막층에 축적된다. 이렇게 이동한 고반사점들은 빛수용체층의 손상과 연관이 있다고 유추해 볼 수 있다. 이러한 이유로 외망막층에 고반사점을 가지는 경우 외경계막과 빛수용체 내외절정계부가 더 많이 손상된 것을 추측해 볼 수 있다.^{20,21} 본 연구에서도 베바시주입 3회 주입 전 비순응군에서 순응군에 비해 고반사점의 개수가 유의하게 많았으며, 외경계막과 빛수용체 내외절정계부의 불균일성도 더 심한 경향을 보였다. 하지만 베바시주입 3회 주입 후 두 군 모두에서 고반사점의 개수, 외경계막과 빛수용체 내외

절경계부의 불균일성이 유의하게 감소하였다. 또한 고반사점의 개수는 비순응에 영향을 미치는 위험요인이었다.

이상으로 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종에 대한 치료로 유리체강 내 베바시주맙을 3회 주입 시 시술 전 연령이 높고 당뇨, 고혈압이 있을수록, 시력이 나쁠수록, 표준망막 전위도의 값이 작을수록, 중심와아래 맥락막두께가 두꺼울수록, 고반사점의 개수가 많을수록 비순응할 가능성이 높음을 알 수 있었다. 또한 연령, 최대혼합반응의 b와 진폭, 최대혼합반응의 b/a 비, 중심와아래 맥락막두께, 고반사점의 개수가 비순응에 영향을 미치는 위험요인임을 알 수 있었다. 따라서 추후 이러한 요소들의 분석을 통해 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종에 대한 치료로 유리체강 내 베바시주맙 3회 주입 시 비순응 여부를 예측하는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 평균망막두께와 중심와아래 맥락막두께를 빛간섭단층촬영을 이용하여 측정하여, 형광안저혈관조영술(Fluorescein angiography)이나 인도시아닌그린혈관조영술(Indocyanine green angiography) 같은 맥락막 혈관의 순환을 이해하는 데 도움을 줄 수 있는 검사는 포함되지 않았다는 것이다. 따라서 추후 형광안저혈관조영술이나 인도시아닌그린 혈관조영술과 빛간섭단층촬영을 함께 이용한 연구를 통해 맥락막의 순환을 보다 잘 이해할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 본 연구는 적은 환자를 대상으로 6개월 이상 경과 관찰된 후향적 연구이므로, 향후 더 많은 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종 환자를 대상으로 유리체강 내 베바시주맙 3회 주입 후 보다 장기적인 경과관찰 후 비순응에 영향을 미치는 요인에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Ehlers JP, Decroos FC, Fekrat S. Intravitreal bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31:1856-62.
- 2) Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007;27:419-25.
- 3) Prager F, Michels S, Kriechbaum K, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of prospective clinical trial. *Br J Ophthalmology* 2009;93:452-6.
- 4) Kohner EM, Cappin JM. Do medical conditions have an influence on central retinal vein occlusions? *Proc R Soc Med* 1974;67:1052-4.
- 5) Dodson PM, Galton DJ, Hamilton AM, Blach RK. Retinal vein occlusion and prevalence of lipoprotein abnormalities. *Br J Ophthalmol* 1982;66:161-4.
- 6) Lee YS, Kim MS, Yu SY, Kwak HW. Two-year results of intravitreal bevacizumab injection in retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:1039-47.
- 7) Karpe G. The basis of clinical electroretinography. *Acta Ophthalmol Suppl* 1945;24:1-118.
- 8) Matsui Y, Katsumi O, Mehta MC, Hirose T. Correlation of electroretinographic and fluorescein angiographic findings in unilateral central retinal vein obstruction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;32:449-57.
- 9) Kang KT, Kim YC, Kim KS. Factors related to repeatability of intravitreal bevacizumab injections in branch retinal vein occlusion macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1580-5.
- 10) Schatz H, Yannuzzi L, Stransky TJ. Retinal detachment secondary to branch vein occlusion: Part II. *Ann Ophthalmol* 1976;8:1461-71.
- 11) Hoeh AE, Ruppenstein M, Ach T, Dithmar S. OCT patterns of macular edema and response to bevacizumab therapy in retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1567-72.
- 12) Yuan A, Ahmad BU, Xu D, et al. Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2014;7:86-91.
- 13) Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538-44.
- 14) Tsuiji E, Suzuma K, Ueki R, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2013;156:543-7.e1.
- 15) Du KF, Xu L, Shao L, et al. Subfoveal choroidal thickness in retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2013;120:2749-50.
- 16) Maharaj AS, D'Amore PA. Roles for VEGF in the adult. *Microvasc Res* 2007;74:100-13.
- 17) Saint-Geniez M, Maldonado AE, D'Amore PA. VEGF expression and receptor activation in the choroid during development and in the adult. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3135-42.
- 18) Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:914-20.
- 19) Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2013;229:32-7.
- 20) Lee HW, Kim HC. Correlation between visual outcomes and pre-treatment factors including hyperreflective foci in neovascular age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1188-94.
- 21) Kang JW, Lee HW, Chung H, Kim HC. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after intravitreal bevacizumab for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:1413-21.

= 국문초록 =

망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 유리체강 내 베바시주입 3회 주입 후 비순응 관련 요인

목적: 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 유리체강 내 베바시주입 3회 주입 후 비순응과 관련된 요인을 알아보고자 한다.

대상과 방법: 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종에 대한 치료로 유리체강 내 베바시주입(1.25 mg/0.05 mL)을 한 달 간격으로 3회 주입 후 4개월 이상, 즉 유리체강 내 베바시주입 주입 시작 후 6개월 이상 경과관찰이 가능하였던 90명, 90안에 관하여 후향적으로 분석하였다. 비순응은 베바시주입 3회 주입 후 1개월 기준으로 빛간섭단층촬영상 평균망막두께가 150 μ m 이상 증가한 경우로 정의하였고, 순응군(46명, 46안)과 비순응군(44명, 44안)으로 나누어 비교 분석하였다.

결과: 단변량 로지스틱회귀분석 결과 연령, 당뇨, 고혈압, 시력, 최대혼합반응의 b파 진폭, 최대혼합반응의 b/a 비, 단일광추체반응의 b파 진폭, 중심와아래 맥락막두께, 고반사점의 개수가 비순응에 유의한 영향을 미치는 위험요인(각각 $p=0.045$, $p=0.010$, $p=0.037$, $p=0.034$, $p=0.003$, $p=0.004$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$)으로, 다변량 로지스틱회귀분석 결과 연령, 최대혼합반응의 b파 진폭, 최대혼합반응의 b/a 비, 중심와아래 맥락막두께, 고반사점의 개수가 비순응에 유의한 영향을 미치는 위험요인으로 밝혀졌다(각각 $p=0.024$, $p=0.004$, $p=0.047$, $p=0.033$, $p=0.049$).

결론: 주입 전 연령, 최대혼합반응의 b파 진폭, 최대혼합반응의 b/a 비, 중심와아래 맥락막두께, 고반사점의 개수로 비순응을 예측할 수 있다.

〈대한안과학회지 2017;58(12):1367-1375〉
