

## 유리체내주사치료에 반응하지 않는 망막분지정맥폐쇄 황반부종환자에서 유리체절제술의 장기효과 분석

### Long-term Efficacy of Vitrectomy for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion in Patients Treated with Intravitreal Injections

조인환<sup>1,2,3</sup> · 박운철<sup>1,3</sup> · 유형곤<sup>1,3</sup>

In Hwan Cho, MD<sup>1,2,3</sup>, Un Chul Park, MD, PhD<sup>1,3</sup>, Hyeong Gon Yu, MD, PhD<sup>1,3</sup>

서울대학교 의과대학 안과학교실<sup>1</sup>, 순천향대학교 의과대학 천안병원 안과학교실<sup>2</sup>, 서울대학교병원 의생명연구원 망막변성연구소<sup>3</sup>

Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine<sup>1</sup>, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine<sup>2</sup>, Cheonan, Korea

Retinal Degeneration Research Lab, Biomedical Research Institute, Seoul National University Hospital<sup>3</sup>, Seoul, Korea

**Purpose:** To evaluate the long-term efficacy of pars plana vitrectomy (PPV) on refractory or recurrent macular edema due to branch retinal vein occlusion (BRVO) after intravitreal steroid or anti-vascular endothelial growth factor injections.

**Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of patients with macular edema due to BRVO who underwent PPV after intravitreal triamcinolone acetonide or bevacizumab injections and followed-up for at least 12 months. The best corrected visual acuity (BCVA) and subfoveal macular thickness were measured at 1, 3, 6, 12 months postoperatively and were compared with the preoperative values. The patients received additional intravitreal injections if they had recurrence of macular edema after surgery. The frequency of intravitreal injections (per year) were compared pre- and postoperatively.

**Results:** A total of 41 eyes of 41 patients were included and the mean duration of follow up was  $58.7 \pm 30.0$  (15 -124) months. The BCVA (logMAR) at 1, 3, 6, 12 months postoperatively, and last follow up was  $0.52 \pm 0.42$ ,  $0.46 \pm 0.38$ ,  $0.41 \pm 0.26$ ,  $0.50 \pm 0.34$ , and  $0.49 \pm 0.37$ , respectively, which was significantly different from the preoperative values ( $0.90 \pm 0.47$ ,  $p < 0.001$ ). The subfoveal macular thickness at 1, 3, 6, 12 months postoperatively, and last follow up was  $342.72 \pm 84.10 \mu\text{m}$ ,  $365.02 \pm 110.73 \mu\text{m}$ ,  $359.45 \pm 119.28 \mu\text{m}$ ,  $360.96 \pm 124.33 \mu\text{m}$ , and  $329.34 \pm 119.69 \mu\text{m}$ , respectively, which was also significantly different ( $p < 0.001$ ) from the preoperative values ( $484.9 \pm 112.8 \mu\text{m}$ ,  $p < 0.001$ ). The frequency of intravitreal injections was significantly decreased after surgery ( $3.58 \pm 2.05$  times/year vs.  $0.60 \pm 0.83$  times/year,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Pars plana vitrectomy could improve BCVA, decrease subfoveal macular thickness, and decrease recurrence in BRVO patients with refractory or recurrent macular edema after intravitreal injection. PPV could be an effective treatment option for these patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(5):546-553

**Keywords:** Branch retinal vein occlusion, Intravitreal injection, Pars plana vitrectomy

■ Received: 2017. 2. 2.      ■ Revised: 2017. 3. 29.

■ Accepted: 2017. 4. 25.

■ Address reprint requests to **Hyeong Gon Yu, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, Seoul National University  
Hospital, #101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea  
Tel: 82-2-2072-2438, Fax: 82-2-741-3187  
E-mail: hgonyu@snu.ac.kr

황반부종은 망막분지정맥폐쇄 환자에서 심한 시력 소실을 일으키는 주요 원인이다.<sup>1,2</sup> 망막분지정맥폐쇄에서 황반부종은 혈관내피세포성장인자의 과다한 생성으로 인한 혈액망막장벽(blood-retinal barrier)의 파괴와 혈관투과성 증가가 주된 원인이며,<sup>3,4</sup> 염증성 물질도 이와 관련이 있는 것으로 보인다.<sup>4</sup> 항혈관내피세포성장인자항체 또는 스테로이

© 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.

드의 유리체내주사치료가 기존의 레이저 치료에 비해 망막분지정맥폐쇄에 연관된 황반부종을 빠르게 흡수시키고 시력을 유의하게 개선함이 보고되어,<sup>5-7</sup> 유리체내주사가 일차적인 치료로서 이용되고 있다.

그러나 유리체내주사치료는 황반부종의 잦은 재발로 반복적인 주사가 필요한 경우가 많고,<sup>8</sup> 일부 환자는 여러 종류의 주사치료에도 불구하고 호전을 보이지 않는다. Yunoki et al<sup>9</sup>과 Shirakata et al<sup>10</sup>은 유리체내 항혈관내피세포성장인자항체 주사치료 후 재발한 황반부종에서 유리체절제술을 시행하여 유의한 시력 증가 및 중심황반두께 감소를 보고한 바 있으나, 이들 연구는 추적 관찰 기간이 짧았고, 수술 후 재발에 대한 평가가 없었다. 본 연구에서는 황반부종이 발생한 망막분지정맥폐쇄 환자에서 유리체내 스테로이드 또는 항혈관내피세포성장인자항체 주사치료 후 반응이 없거나 지속적으로 재발하는 경우에 시행한 유리체절제술의 장기 간 효과를 알아보았다.

## 대상과 방법

2007년 1월부터 2016년 11월까지 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종으로 진단받고 유리체내주사치료와 유리체절제술을 시행 받은 환자를 대상으로 후향적으로 의무기록 분석을 시행하였다. 본 연구는 서울대학교병원 IRB의 승인을 받아 진행하였다. 안저검사에서 망막 상이측 혹은 하이측 사분면에 국한된 망막내 출혈 및 망막정맥의 울혈과 사행, 그리고 삼출물이 관찰되고 형광안저혈관조영검사서 폐쇄된 정맥의 형광충만 지연 소견을 보이는 경우 망막분지정맥폐쇄로 진단하였다. 황반부종은 빛간섭단층촬영에서 망막내의 낭포성 변화가 관찰되며 중심황반두께가 300  $\mu\text{m}$  이상인 경우로 정의하였으며, 황반부종을 야기할 수 있는 다른 원인이 존재하지 않을 경우 망막분지정맥폐쇄를 황반부종의 원인으로 보았다.

망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종으로 진단받은 환자들은 일차적으로 트리암시놀론 또는 베바시주맙의 유리체내주사치료를 시행 받았다. 주사할 눈을 충분히 산동하고 국소마취제를 점안한 후 10% 베타딘으로 눈꺼풀과 안구표면을 세척하고 30계이지 주사바늘을 이용하여 각막 윤부에서 3.5 mm 떨어진 부위에 트리암시놀론 4 mg/0.1 mL (Kenalog; Dongkwang Pharm., Seoul, Korea) 또는 베바시주맙 1.25 mg/0.05 mL (Avastin 25 mg/mL, Genentech Inc., San Francisco, CA, USA)를 주사하였다. 경과관찰 중 주사치료에 반응이 없다고 생각되는 경우 치료자의 판단에 따라 추가적인 유리체내주사치료를 시행하거나 약제를 변경하여 시행하였다. 2회 이상의 주사치료 후에도 중심황반두께의 최대 감소

량이 주사치료 전 두께 대비 20% 이하이거나<sup>9</sup> 또는 300  $\mu\text{m}$  이상의 황반부종이 2회 이상의 주사치료 후에도 지속적으로 재발하여 유리체절제술을 시행한 경우이면서, 유리체절제술 후 12개월 이상 경과관찰이 가능했던 경우만을 분석에 포함하였다. 유리체출혈, 중등도 비증식성당뇨망막병증 이상의 당뇨망막병증, 망막중심정맥폐쇄, 심한 백내장과 그 외 중심시력에 유의한 영향을 미칠 수 있는 황반병증이 있는 경우는 분석에서 제외하였다.

수술은 3개의 공막천자를 통한 25계이지 경평면부 유리체절제술을 시행하였다. 유수정체안에서는 나이와 백내장 정도를 고려하여 수정체유화술 및 후방인공수정체삽입술을 유리체절제술 전에 시행하였다. 수술 시행 중 트리암시놀론을 이용하여 후유리체박리를 확인하고, 아직 일어나 있지 않은 경우 유리체절제침을 사용하여 후유리체박리를 만들었다. 미세집게를 사용하여 내경계막을 황반부에서 약 2.5-3.0 시신경유두 크기만큼 제거하였다. 형광안저혈관조영 상 망막분지정맥폐쇄로 인한 비관류 부위에는 레이저광응고술을 시행하였으며, 수술 마지막에 유리체내로 트리암시놀론 또는 베바시주맙을 주입하였다. 수술 후 모든 환자에서 1개월, 3개월, 6개월과 12개월째에 최대교정시력 및 안압 측정을 포함한 안과적 검사와 빛간섭단층촬영을 시행하였다. 이후에는 환자의 상태에 따라 방문 간격을 달리하여 추적관찰을 시행하였으며, 추적 관찰 기간 중 황반부종이 재발한 경우에는 추가적인 유리체내주사치료를 시행하였다.

통계분석은 SPSS version 22.0 software package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 시행하였으며, 최대교정시력은 분석을 위해 logMAR로 변환하였다. 반복측정분산분석 및 T-test를 이용하여 수술 전후의 각 시점의 최대교정시력, 중심황반두께를 비교하였고 수술 전후의 주사횟수와 빈도의 변화를 비교하였다. 또한 유리체절제술 전 주사한 약제의 종류에 따른 차이를 알아보기 위해 수술 전과 마지막 추적관찰 시점에서 최대교정시력, 중심황반두께, 주사빈도의 변화도 비교하였다. 모든 경우에서  $p$ 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

## 결 과

망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종으로 유리체내주사치료를 시행하였으나 이에 반응하지 않아 유리체절제술을 시행 받은 41명 41안이 본 연구에 포함되었다. 대상 중 남자는 11명(26.8%), 여자는 30명(73.2%)이었으며, 평균 나이는  $69.5 \pm 0.45(55-89)$ 세였다. 기저질환으로 4명(9.8%)이 당뇨, 29명(70.7%)이 고혈압을 가지고 있었으며, 38안(92.7%)이

**Table 1.** Demographics and clinical characteristics of patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion

Variables	Value
Gender (n, %)	
Male	11 (26.8)
Female	30 (73.2)
Age (years)	69.51 ± 0.45 (55–89)
Diabetes mellitus (n, %)	4 (9.8)
Hypertension (n, %)	29 (70.7)
Lens status (n, %)	
Phakia	38 (92.7)
Cataract surgery during pars plana vitrectomy	33/38 (86.8)
Pseudophakia	3 (7.3)
BCVA (logMAR)	
Baseline	0.73 ± 0.35 (0.22–1.85)
Pre-Op	0.90 ± 0.47 (0.22–2.30)
Last follow up	0.49 ± 0.37 (0–1.69)
Central subfoveal thickness (μm)	
Baseline	482.07 ± 92.83 (318–665)
Pre-Op	484.87 ± 112.80 (318–806)
Last follow up	329.34 ± 119.69 (172–678)
Duration between the initiation of intravitreal injection and surgery (months)	19.83 ± 16.57 (1–77)
Duration between the surgery and last follow up (months)	38.8 ± 29.1 (12–99)
Intravitreal injections (n, %)	
Pre-Op	
Triamcinolone only	19 (46.3)
Bevacizumab only	5 (12.2)
Triamcinolone & Bevacizumab	17 (41.4)
Post-Op	
Triamcinolone only	13 (31.7)
Bevacizumab only	3 (7.3)
Triamcinolone & Bevacizumab	7 (17.1)
Frequency of injections, no (times/year)	
Pre-Op	3.58 ± 2.05
Post-Op	0.60 ± 0.83
BCVA better than 20/40 (n, %)	
Post-Op 12 months	13 (31.7)
Last follow up	23 (56.0)
Dry macula at last follow up (n, %)	33 (80.4)

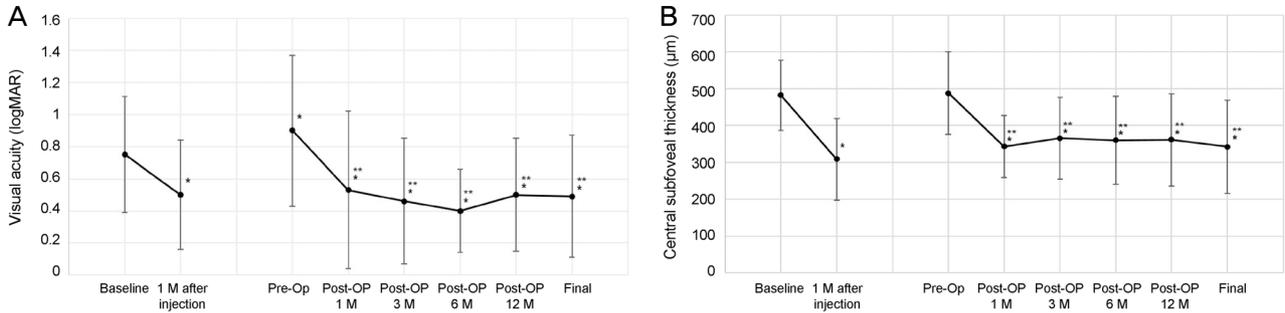
Values are presented as mean ± SD (range) or n (%) unless otherwise indicated.

BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; Pre-Op = preoperative; Post-Op = post-operative; Dry macula = at least 6 months of no intraretinal cyst or subretinal fluid.

유수정체안이었다. 내원 당시 평균 최대교정시력(logMAR)은 0.73 ± 0.35 (0.22–1.85)였고, 중심황반두께는 482.07 ± 92.83 (318–665) μm였다(Table 1). 형광안저혈관조영상 망막분지정맥폐쇄로 인한 비관류는 34안(82.9%)에서 관찰되었다. 첫 주사 1달 후의 평균 최대교정시력은 0.50 ± 0.35 (0.09–1)로서 주사 전에 비해 유의한 상승을 보였으며 ( $p < 0.001$ ), 중심황반두께도 308.35 ± 111.22 (181–667) μm로 주사 전에 비해 유의한 감소를 보였다( $p < 0.001$ ). 첫 주사로부터 유리체절제술까지의 평균 기간은 19.9 ± 16.5 (3–60) 개월이었다. 유리체절제술 전 유리체내트리암시놀론 주사는 19안(46.3%), 유리체내베바시주맙주사는 5안(12.2%)에서 시행되었으며, 두 가지 약제 모두를 주사한 경우는 17안

(41.4%)이었다. 유리체절제술 전 평균 주사횟수는 4.41 ± 3.24회(2–14)였으며, 평균 주사빈도는 3.58 ± 2.05회/년이었다(Table 1).

유리체절제술 직전 평균 최대교정시력은 0.90 ± 0.47 (0.22–2.30)로 첫 주사치료 시 최대교정시력에 비해 통계적으로 유의하게 나뉘었으나( $p = 0.034$ ) 중심황반두께는 484.87 ± 112.80 (318–806) μm로 유의한 차이가 없었다( $p = 0.872$ ). 유수정체 38안 중 33안(86.8%)에서 수정체유화술 및 후방인공수정체삽입술을 함께 시행하였다. 수술 후 1개월째에 평균 최대교정시력은 0.52 ± 0.42 (0.09–1.69), 중심황반두께는 342.72 ± 84.10 (158–492) μm로 모두 수술 전보다 유의하게 호전된 결과를 보였다( $p < 0.001$ ; Table 1, Fig. 1).



**Figure 1.** Changes in best corrected visual acuity and central subfoveal thickness. (A) Best corrected visual acuity (BCVA) was significantly improved than baseline at 1 month after first intravitreal injection. Preoperative BCVA was significantly worse than baseline. After pars plana vitrectomy, BCVA was significantly improved than baseline and preoperative values at all-time points (postoperative 1, 3, 6, 12 months and last follow up). (B) Central subfoveal thickness (CST) was significantly improved than baseline at 1 month after first intravitreal injection. After pars plana vitrectomy, CST was significantly improved than baseline and preoperative values at all-time points (postoperative 1, 3, 6, 12 months and last follow up). Final = last follow up; M = month(s); Pre-Op = preoperative; Post-Op = postoperative. \*  $p < 0.05$  when compared with baseline value; \*\*  $p < 0.05$  when compared with preoperative value.

유리체절제술 후 평균 추적 관찰기간은  $38.8 \pm 29.1$  (12-99)개월이었다. 유리체절제술 후 평균 최대교정시력은 1개월에  $0.52 \pm 0.42$  (0.09-1.69), 3개월에  $0.46 \pm 0.38$  (0-1), 6개월에  $0.41 \pm 0.26$  (0-1), 12개월에  $0.50 \pm 0.34$  (0-1.69), 마지막 경과 관찰 시에  $0.49 \pm 0.37$  (0-1.69)로 모두 수술 전에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p < 0.001$ , Fig. 1). 유리체 절제술 후 평균 중심황반두께도 1개월에  $342.72 \pm 84.10$  (158-492)  $\mu\text{m}$ , 3개월에  $365.02 \pm 110.73$  (175-684)  $\mu\text{m}$ , 6개월에  $359.45 \pm 119.28$  (174-737)  $\mu\text{m}$ , 12개월에  $360.96 \pm 124.33$  (216-651)  $\mu\text{m}$ , 마지막 경과 관찰 시에  $329.34 \pm 119.69$  (172-678)  $\mu\text{m}$ 로 모두 수술 전에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p < 0.001$ , Fig. 1). 유리체절제술 후 12개월 후 20/40 이상의 시력을 가진 경우는 13안(31.7%) 이었고 마지막 추적 관찰 시 20/40 이상의 시력을 가진 경우는 23안(56.0%)이었다. 마지막 추적 관찰 시점 기준으로 6개월 이상 빛간섭단층촬영상 망막내액이 관찰되지 않았던 경우는 33안(80.4%)이었다.

유리체절제술 후 41안 중 23안(56.1%)에서 평균  $2.56 \pm 3.36$  (1-12)개월 후에 황반부종 재발이 관찰되어 유리체내 주사치료를 추가로 시행 받았다. 수술 후 유리체내트리암시놀론 주사는 13안(31.7%), 유리체내베바시주맵주사는 3안(7.3%)에서 시행되었으며, 두 가지 약제를 주사한 경우는 7안(17.1%)이었다. 수술 후 마지막 추적 관찰 시까지 평균  $1.41 \pm 1.86$  (0-7)회의 유리체내주사치료가 시행되었으며, 주사빈도는  $0.60 \pm 0.83$ 회/년으로 수술 전  $3.58 \pm 2.05$ 회/년에 비해 통계적으로 유의하게 감소한 결과를 보였다( $p < 0.001$ , Table 1).

유리체절제술 전에 유리체내베바시주맵 주사만 시행 받은 5명을 제외하고, 유리체내트리암시놀론주사만 시행 받

은 19명과 유리체내트리암시놀론과 베바시주맵을 모두 주사 받은 17명의 수술 전과 마지막 추적관찰 시점에서 최대 교정시력, 중심황반두께, 주사빈도의 변화를 비교하였을 때, 두 군에서 수술 전 최대교정시력(logMAR)은 각각  $0.94 \pm 0.49$  (0.39-2.30)와  $0.89 \pm 0.44$  (0.22-1.85), 마지막 추적 관찰 시 최대교정시력은 각각  $0.49 \pm 0.44$  (0-1.69)와  $0.51 \pm 0.36$  (0.04-1.22)으로 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ( $p=0.751$ ,  $p=0.907$ ). 두 군에서 수술 전 중심황반두께는 각각  $496.74 \pm 91.28$  (294-705)  $\mu\text{m}$ 와  $487.82 \pm 137.51$  (314-806)  $\mu\text{m}$ 로 유의한 차이가 없었으나( $p=0.818$ ), 마지막 추적 관찰 시에는  $275.47 \pm 55.48$  (172-342)  $\mu\text{m}$ 와  $409.41 \pm 142.30$  (246-678)  $\mu\text{m}$ 로 유리체내트리암시놀론 단독 주사군에서 유의하게 더 얇았다( $p=0.001$ ). 수술 전 주사빈도는 각각  $3.28 \pm 2.18$ 회/년과  $4.05 \pm 2.11$ 회/년으로 유리체내트리암시놀론과 베바시주맵을 모두 시행 받은 군에서 통계적으로 유의하게 주사횟수가 더 많았으며( $p < 0.001$ ), 수술 후의 주사빈도는 각각  $0.57 \pm 0.62$ 회/년과  $0.77 \pm 1.07$ 회/년으로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.494$ , Table 2). 수술 전후의 주사빈도를 비교해 보았을 경우 두 군 모두에서 통계적으로 유의하게 주사빈도가 감소하였다 (각각  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ).

## 고 찰

본 연구에서는 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종에서 유리체내트리암시놀론 또는 베바시주맵 주사치료를 시행한 후 반응이 없거나 자주 재발하는 환자에서 시행한 유리체절제술의 효과를 알아보고자 하였다. 유리체절제술 후 12개월 이상 경과 관찰한 결과, 술 전에 비해 유의한 시력

**Table 2.** Comparison between preoperative intravitreal triamcinolone injection group and intravitreal triamcinolone & bevacizumab group

	Triamcinolone	Triamcinolone & Bevacizumab	p-value
No. of patients (n, %)	19 (46.3)	17 (41.4)	
Gender (n, %)			
Male	6	3	0.283
Female	13	14	
Age (years)	70.37 ± 7.80 (55–89)	68.47 ± 7.29 (55–85)	0.512
Diabetes mellitus (n, %)	4 (21.1)	0 (0)	0.065
Hypertension (n, %)	13 (68.4)	8 (47.0)	0.168
Lens status (n, %)			
Phakia	18 (94.7)	15 (88.2)	0.457
Cataract surgery during pars plana vitrectomy	16/18 (88.8)	12/15 (80.0)	
Pseudophakia	1 (5.2)	2 (11.7)	
Duration between the initiation of intravitreal injection and surgery (months)	16.47 ± 16.17 (3–60)	23.18 ± 17.87 (3–77)	0.246
Duration between the surgery and last follow up (months)	51.95 ± 32.74 (12–99)	30.59 ± 22.13 (12–86)	0.030
BCVA (logMAR)			
Pre-Op	0.94 ± 0.49 (0.39–2.30)	0.89 ± 0.44 (0.22–1.85)	0.751
Last follow up	0.49 ± 0.44 (0–1.69)	0.51 ± 0.36 (0.04–1.22)	0.907
Central subfoveal thickness (µm)			
Pre-Op	496.74 ± 91.28 (294–705)	487.82 ± 137.51 (314–806)	0.818
Last follow up	275.47 ± 55.48 (172–342)	409.41 ± 142.30 (246–678)	0.001
Frequency of injections, no (times/year)			
Pre-Op	3.28 ± 2.18	4.05 ± 2.11	<0.001
Post-Op	0.57 ± 0.62	0.77 ± 1.07	0.494

Values are presented as mean ± SD (range) or n (%) unless otherwise indicated.

BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; Pre-Op = preoperative; Post-Op = postoperative.

상승 및 중심황반두께의 감소를 보였으며, 황반부종의 조절을 위해 필요했던 술 후 주사 빈도는 술 전에 비해 유의하게 낮았다. 이상의 결과는 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자에서 유리체내주사치료에 반응이 좋지 않거나 잦은 재발로 반복적인 주사가 필요한 경우 유리체절제술이 효과적인 치료 대안이 될 수 있음을 시사한다.

Branch Vein Occlusion Study의 결과를 토대로 격자레이저광응고술이 망막분지정맥폐쇄에 합병된 황반부종에서 유일하게 증명된 표준 치료로서 사용되었으나,<sup>1</sup> 시력 회복 속도가 느리고 결과가 제한적이라는 한계가 있었다. 반면 The Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Efficacy and Safety (BRAVO) study<sup>6</sup>에서는 6개월간 매달 라니비주맙 0.5 mg을 주사한 결과, 18.3글자의 시력 상승으로 격자레이저광응고술에 비해 우월한 시력 개선 효과를 보였다. 또한 Standard Care vs. Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study<sup>5</sup>는 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 트리암시놀론 유리체내주사가 표준치료인 격자레이저치료와 비교하여 최종 시력 예후에는 차이가 없었지만 더 빠른 시력 호전을 가져옴을 보고하였으며, GENEVA study group<sup>11</sup>은 유리체내텍사메타손 임플란트

주입술을 시행한 경우 대조군에 비해 시력 호전 정도가 우월함을 보고하였다. 이러한 연구결과를 토대로 최근에는 항혈관내피세포성장인자나 스테로이드의 유리체내주사치료가 망막분지정맥폐쇄에 합병된 황반부종에서 일차적인 치료로 이용되고 있다. 그러나 유리체내주사치료는 황반부종의 잦은 재발로 반복적인 주사가 필요한 경우가 많다. BRAVO study를 연장한 An Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Ranibizumab in Subjects With Choroidal Neovascularization Secondary to AMD or Macular Edema Secondary to RVO (HORIZON) study<sup>7</sup>에서는 주사 후 2년째에도 2.0–2.4번의 주사치료가 필요하였으며, 역시 망막정맥폐쇄 황반부종에서 라니비주맙의 효과를 본 Extended Follow-up of Patients With Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion (RETAIN) study<sup>8</sup>에서는 주사 후 4년이 지난 시점에서 시력 결과는 우수하였지만, 약 반수의 환자에서 여전히 주사치료가 필요함을 보고하였다. 유리체내주사 후 약물이 치료적 농도 이상으로 유지되는 지속 시간은 한정되어 있으며, 주사치료만으로는 망막정맥폐쇄 후 황반부종의 발생에 기여하는 허혈 및 저산소증, 염증 등의 안내 환경을 근본적으로 해소하지 못하는 것으로 생각된다.

본 연구에서는 2회 이상의 트리암시놀론 또는 베바시주맵 유리체내주사치료에 반응이 없거나 자주 재발하는 경우에서 유리체절제술을 시행하였다. 유리체절제술 전 중심황반두께는 첫 주사치료 전과 유의한 차이가 없었으나 최대교정시력은 유의하게 감소되어 있었는데, 이는 그동안 황반부종의 반복적인 재발로 인한 망막 손상과 트리암시놀론 등 유리체내주사치료로 인해 백내장이 진행하였기 때문으로 생각된다. 수술 1개월 후에는 유의한 최대교정시력의 증가와 중심황반두께 감소가 관찰되었으며, 이후 마지막 추적 관찰까지 각 시점 간에는 유의한 차이가 없어 술 후 초기의 결과가 계속 지속됨을 알 수 있었다. 망막분지정맥폐쇄에 합병된 황반부종에서 유리체절제술이 효과적임은 다수의 연구들에서 밝혀진 바 있다.<sup>12-20</sup> 유리체절제술이 황반부종을 감소시키는 원리는 명확히 밝혀져 있지 않으나, 유리체황반견인의 제거,<sup>21</sup> 유리체의 제거를 통한 염증 물질의 감소,<sup>22</sup> 황반부 산소 공급의 증가 등이 기전으로 생각된다.<sup>13</sup> 그러나 대부분의 연구들은 치료 받은 적이 없는 망막분지정맥폐쇄 환자들을 대상으로 하였다는 점에서 본 연구와 차이가 있다.

Yunoki et al<sup>9</sup>, Shirakata et al<sup>10</sup>은 유리체내베바시주맵 주사치료 후 재발한 망막분지정맥폐쇄 관련 황반부종에서 유리체절제술을 시행한 결과를 보고한 바 있다. 이들 연구에서는 수술 후 1개월에 중심황반두께는 유의하게 감소하지만 평균 최대교정시력에는 유의한 개선이 없다고 하여, 수술 후 1개월에 유의한 차이를 보인 본 연구와 다른 결과를 보였다. 본 연구에서는 술 전 평균 최대교정시력이 0.90 logMAR로서 0.44-0.55 logMAR였던 Yunoki et al<sup>9</sup>, Shirakata et al<sup>10</sup>의 연구에서 보다 더 나빠 술 후 개선의 여지가 컸으며, 수술 마지막에 유리체내주사치료도 추가로 시행하여 중심황반두께의 감소 정도가 더 컸고, 우수정체안에서는 백내장 수술이 86.8%의 높은 빈도로 행해졌기 때문에 술 후 1개월의 시력이 유의한 개선을 보였던 것으로 생각된다. 한편 이들 연구에서는 술 후 추적 관찰 기간 동안 재발한 경우는 치료하지 않았거나 술 후 재발에 대해 평가되어 있지 않았으나, 본 연구에서는 유리체절제술 후 황반부종이 재발한 경우 추가적으로 유리체내주사치료를 시행하였다. 유리체절제술 후 평균 58.7 ± 30.0개월의 추적관찰 기간 동안 41안 중 23안(56.1%)에서 황반부종이 재발하여 추가적인 유리체강주사치료가 필요하였으며, 1년당 주사빈도가 평균 3.6회에서 0.6회로 유의한 감소를 보였다. 또 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반변성에 대해 유리체내라니비주맵 주사치료 시작 4년 후에도 약 반수의 환자에서 주사가 필요했던 RETAIN study<sup>8</sup> 결과와 달리 본 연구에서는 33(80.4%)안에서 마지막 추적관찰 시점으로부터 6개월 이상 망막내액이

관찰되지 않아 주사치료가 필요 없었다.

수술 전 주사 종류에 따른 비교에서, 유리체내트리암시놀론과 베바시주맵주사를 시행한 군이 유리체내트리암시놀론주사만을 시행한 군보다 술 전 주사 빈도가 유의하게 높은 것은 두 가지 주사를 모두 사용했던 군이 주사치료에 대한 반응이 더 좋지 못했기 때문으로 생각된다. 이러한 환자군에서 유리체절제술 후 마지막 추적 관찰 시의 중심황반두께가 트리암시놀론만 사용한 군에 비해 유의하게 더 두꺼운 것은 지속 기간이 오래되고, 자주 재발한 황반부종 일수록 부종 해소에 있어 유리체절제술의 효과가 덜할 수 있으며, 유리체절제술의 시점이 결과에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다.

치료받지 않은 망막분지정맥폐쇄는 대개 20/40 미만의 최종적인 시력을 보여 예후가 좋은 편은 아니지만, 시간이 지날수록 초기시력보다는 점차 호전되는 양상을 보인다. 기존 연구들에 따르면 치료를 시행하지 않은 경우에도 15개월 이상 관찰 시 시력은 평균 0.3 logMAR가 호전되었다고 한다.<sup>23</sup> 망막분지정맥폐쇄의 자연 경과에 대한 기존의 24개 연구 결과를 합쳐 분석한 연구에 따르면 황반부종은 18-41%에서 호전되었으며, 약 1/3에서 3/4 정도의 환자는 치료 없이도 2줄 이상의 시력호전을 보였다.<sup>24</sup> 본 연구에서는 유리체내주사치료와 유리체절제술 후 평균 0.41 logMAR 시력의 호전이 있었으며, 마지막 추적 관찰 시점에 80.4% (33안)에서 황반부종이 관찰되지 않았다. 비록 본 연구에서는 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에 대해 아무런 치료를 시행하지 않은 대조군이 포함되어 있지 않아 직접적인 비교는 힘들지만, 기존의 결과로 미루어 볼 때 유리체내주사치료와 유리체절제술 후 망막분지정맥폐쇄의 알려진 자연 경과보다는 나은 결과를 보였으며, 효과적인 치료 대안이 될 수 있을 것으로 보인다. 다만 유리체절제술의 시행 후에는 망막출혈, 망막박리, 황반부 손상 등의 합병증이 동반될 위험성이 있고 수술로 인한 입원 필요성 및 비용 발생 등의 문제가 추가적으로 있기 때문에, 수술로 인한 황반부종 감소, 시력 상승 등의 이득과의 경중을 잘 고려하여 유리체절제술 시행 여부는 신중히 결정해야 할 것이다.

본 연구는 대상환자의 수가 작고, 후향적 연구라는 단점이 있다. 또한 자연경과를 본 환자나 유리체내주사만으로 치료했던 환자들도 대조군으로 포함되어 있지 않은 한계점이 있다. 유리체내주사치료에도 불구하고 효과가 불충분하거나 재발하는 황반부종에서 유리체절제술의 효과 및 안전성을 정확히 평가하기 위해서는 전향적으로 유리체내주사 단독치료군과 비교하는 것이 필요하다고 생각된다. 또한 트리암시놀론 또는 베바시주맵 두 가지 약제의 주사치료 환자가 모두 포함되어 있어 약제에 따른 차이가 결과에 영

향을 미쳤을 수 있다. 그러나 수술 전 트리암시놀론만 주사한 군과 트리암시놀론과 베바시주맵을 주사한 군에서 모두 수술 후 통계적으로 유의하게 주사빈도가 감소하는 것으로 보아 수술 전 사용한 약제의 종류와 무관하게 유리체절제술 후 장기간 관찰 시 주사빈도가 감소하는 것으로 보인다. 마지막으로 유수정체안에서 유리체절제술과 동시에 시행한 백내장수술이 술 후 황반부종의 변화에 영향을 미쳤을 수 있으나, 모든 안에서 수술 마지막에 유리체내주사치료를 추가하였으므로 큰 영향이 없었을 것으로 보인다.

결론적으로, 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 유리체내트리암시놀론 또는 베바시주맵 주사치료에 호전이 없거나 잦은 재발로 반복적인 주사가 필요한 경우에 유리체절제술을 시행함으로써 장기적인 시력 상승과 부종 감소 효과를 얻을 수 있었다. 또한 유리체절제술 후 황반부종 빈도가 감소하고 재발 시에도 부종 조절을 위한 주사치료가 수술 전보다 덜 필요하여 유리체절제술을 통해 황반부종의 경과가 바뀌었음을 확인할 수 있었다. 대규모의 전향적인 연구를 통해 유리체내주사치료만으로 조절되지 않는 망막분지정맥폐쇄 황반부종에서 주사 단독치료군과 비교한 유리체절제술의 효과 및 안전성을 검증할 필요가 있다.

## REFERENCES

- 1) Finkelstein D. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1986;93:975-7.
- 2) Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996;103:551-60.
- 3) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.
- 4) Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:309-15.
- 5) Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-28.
- 6) Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1102-12.e1.
- 7) Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012;119:802-9.
- 8) Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al; RETAIN Study Group. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology* 2014;121:209-19.
- 9) Yunoki T, Mitarai K, Yanagisawa S, et al. Effects of vitrectomy on recurrent macular edema due to branch retinal vein occlusion after intravitreal injection of Bevacizumab. *J Ophthalmol* 2013;2013:415974.
- 10) Shirakata, Y, Fukuda K, Fujita T, et al. Pars plana vitrectomy combined with internal limiting membrane peeling for recurrent macular edema due to branch retinal vein occlusion after antivasculare endothelial growth factor treatments. *Clin Ophthalmol* 2016;10:277-83.
- 11) Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46.e3.
- 12) Shah GK, Rosenblatt BJ, Blinder KJ, et al. Triamcinolone-assisted internal limiting membrane peeling. *Retina* 2005;25:972-5.
- 13) Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, et al. Long-term visual outcomes after vitrectomy for macular edema with foveal hemorrhage in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007;27:584-8.
- 14) Mester U, Dillinger P. Vitrectomy with arteriovenous decompression and internal limiting membrane dissection in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2002;22:740-6.
- 15) Arai M, Yamamoto S, Mitamura Y, et al. Efficacy of vitrectomy and internal limiting membrane removal for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2009;223:172-6.
- 16) Baharivand N, Hariri A, Javadzadeh A, et al. Pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1089-93.
- 17) Ma J, Yao K, Zhang Z, Tang X. 25-gauge vitrectomy and triamcinolone acetate-assisted internal limiting membrane peeling for chronic cystoid macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2008;28:947-56.
- 18) Mandelcorn MS, Mandelcorn E, Guan K, Adatia FA. Surgical macular decompression for macular edema in retinal vein occlusion. *Can J Ophthalmol* 2007;42:116-22.
- 19) Mandelcorn MS, Nrusimhadevara RK. Internal limiting membrane peeling for decompression of macular edema in retinal vein occlusion: a report of 14 cases. *Retina* 2004;24:348-55.
- 20) Raszewska-Steglińska M, Gozdek P, Cisiecki S, et al. Pars plana vitrectomy with ILM peeling for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:1055-62.
- 21) Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992;99:753-9.
- 22) Stefánsson E, Novack RL, Hatchell DL. Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:284-9.
- 23) Hayreh SS, Zimmerman MB. Branch retinal vein occlusion: natural history of visual outcome. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:13-22.
- 24) Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117:1094-101.e5.

= 국문초록 =

## 유리체내주사치료에 반응하지 않는 망막분지정맥폐쇄 황반부종환자에서 유리체절제술의 장기효과 분석

**목적:** 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 스테로이드 또는 항혈관내피세포성장인자항체의 유리체내주사치료 후 반응이 없거나 지속적으로 재발하는 경우 시행한 유리체절제술의 장기간 효과를 알고자 하였다.

**대상과 방법:** 유리체내주사치료 병력이 있는 망막분지정맥폐쇄 황반부종 환자에서 유리체절제술을 시행 받고 12개월 이상 추적관찰이 가능했던 경우를 후향적으로 분석하였다. 수술 후 1, 3, 6, 12개월과 마지막 추적관찰 시의 최대교정시력과 중심황반두께 변화를 수술 전과 비교하였다. 유리체절제술 후 황반부종이 재발한 경우에는 주사치료를 추가로 시행하였으며, 수술 전후의 주사치료 빈도를 비교하였다.

**결과:** 총 41명 41안의 환자가 포함되었으며, 평균 추적관찰기간은  $58.7 \pm 30.0$  (15-124)개월이었다. 술 전 평균 최대교정시력 (logMAR)은  $0.90 \pm 0.47$ , 중심황반두께는  $484.87 \pm 112.80 \mu\text{m}$ 였으며, 수술 후 1, 3, 6, 12개월과 마지막 추적관찰 시 평균 최대교정시력은 각각  $0.52 \pm 0.42$ ,  $0.46 \pm 0.38$ ,  $0.41 \pm 0.26$ ,  $0.50 \pm 0.34$ ,  $0.49 \pm 0.37$ , 중심황반두께는 각각  $342.72 \pm 84.10 \mu\text{m}$ ,  $365.02 \pm 110.73 \mu\text{m}$ ,  $359.45 \pm 119.28 \mu\text{m}$ ,  $360.96 \pm 124.33 \mu\text{m}$ ,  $329.34 \pm 119.69 \mu\text{m}$ 로 모두 술 전에 비해 유의한 차이를 보였다 ( $p < 0.001$ ). 유리체절제술 전 주사치료 빈도는  $3.58 \pm 2.05$ 회/년에서 술 후  $0.60 \pm 0.83$ 회/년으로 유의하게 감소하였다( $p < 0.001$ ).

**결론:** 유리체내주사치료 후 반응이 없거나 재발한 망막분지정맥폐쇄 황반부종에서 유리체절제술은 유의한 시력 호전 및 중심황반두께 감소를 가져오고 재발 빈도를 낮추는 효과적인 치료다.

〈대한안과학회지 2017;58(5):546-553〉