

# 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 망막전막이 덱사메타손 삼입물 치료 효과에 미치는 영향

## The Effect of Epiretinal Membrane on Dexamethasone Implant for Branch Retinal Vein Occlusion Macular Edema

장미리내<sup>1</sup> · 김진영<sup>1</sup> · 이상윤<sup>1</sup> · 정진호<sup>1</sup> · 이은경<sup>1,2</sup>

Mirinae Jang, MD<sup>1</sup>, Jin Young Kim, MD<sup>1</sup>, Sang-Yoon Lee, MD<sup>1</sup>, Jin Ho Jeong, MD, PhD<sup>1</sup>, Eun Kyoung Lee, MD<sup>1,2</sup>

제주대학교 의학전문대학원 안과학교실<sup>1</sup>, 서울대학교 의과대학 안과학교실<sup>2</sup>

Department of Ophthalmology, Jeju National University School of Medicine<sup>1</sup>, Jeju, Korea

Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Korea

**Purpose:** To evaluate the effect of epiretinal membrane (ERM) on the outcomes of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex<sup>®</sup>, Allergan, Irvine, CA, USA) treatment for macular edema (ME) secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO).

**Methods:** Thirty eyes of 30 patients who received Ozurdex treatment for ME secondary to BRVO, and were followed-up for at least 6 months were retrospectively reviewed. Patients were divided into two groups based on the presence (ERM [+]) or absence (ERM [-]) of ERM at baseline. The best-corrected visual acuity (BCVA), central foveal thickness (CFT), recurrence of ME, and re-treatment rate were evaluated at baseline, 1, 3, and 6 months after Ozurdex injection.

**Results:** Ten eyes of 30 eyes (33%) showed ERM at baseline. While the mean CFT was significantly reduced at 1 month after Ozurdex injection, it began to increase gradually thereafter in both groups. The ERM (+) group showed a significantly higher mean CFT than the corresponding values of the ERM (-) group at 1 ( $p = 0.022$ ) and 6 months ( $p = 0.001$ ) after Ozurdex injection. However, no significant difference was found in the BCVA between the two groups at every visit. The proportion of eyes with ME was significantly higher in the ERM (+) group (90%) than that in the ERM (-) group (35%) at 6 months after Ozurdex injection ( $p = 0.009$ ). There were no significant differences between the two groups in the percentage of retreatment, time to retreatment, and type of materials used for retreatment.

**Conclusions:** In patients with ME secondary to BRVO, the treatment effect of Ozurdex was low and the duration of treatment was short when ERM was concurrently present. However, the presence of ERM did not significantly affect visual outcomes after treatment with Ozurdex.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(9):843-850

**Keywords:** Branch retinal vein occlusion, Epiretinal membrane, Intravitreal dexamethasone implant, Macular edema

■ Received: 2019. 2. 12.

■ Revised: 2019. 4. 11.

■ Accepted: 2019. 8.16.

■ Address reprint requests to Eun Kyoung Lee, MD

Department of Ophthalmology, Seoul National University  
Hospital, #101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea  
Tel: 82-2-2072-2053, Fax: 82-2-741-3187  
E-mail: righthanded8282@gmail.com

\* This work was supported by a research grant from Jeju National University Hospital in 2018.

\* This study was presented as a poster at the 119th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2018.

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

망막분지정맥폐쇄는 망막혈관질환 중 당뇨망막병증에 이어 두 번째로 빈도가 높은 질환으로,<sup>1</sup> 망막의 동정맥 교차 부위에서 비후된 동맥이 정맥을 누르면서 정맥의 폐쇄를 유발하는 것으로 추정하고 있다.<sup>2,3</sup> 망막분지정맥폐쇄에서 발생하는 시력 저하의 가장 중요하고 흔한 원인은 황반부종이다.<sup>4</sup> 황반부종이 발생하는 주요 기전은 혈관내피성장인자의 증가나 염증 매개물들의 발현으로 인해 혈액망막장벽이 파괴되고, 체액이나 혈장 성분의 누출이 유발되기

때문인 것으로 알려져 있다.<sup>5</sup> 이러한 이유로 유리체강 내 항혈관내피성장인자항체 주입술 및 유리체강 내 스테로이드 주입술이 현재 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종에 대한 치료로 널리 쓰이고 있다.<sup>6,7</sup> 특히 고체형 삽입물인 텍사메타손 삽입물(오저텍스, Ozurdex<sup>®</sup>, Allergan, Irvine, CA, USA)은 유리체강 내에서 오랜 시간 머무르며 서서히 텍사메타손을 방출하기 때문에 한 번의 주입으로 지속적인 치료 효과를 보여 황반부종에 새로운 치료적 대안으로 떠올랐고,<sup>7</sup> 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종에서 그 효과가 입증된 바 있다.<sup>8</sup>

하지만 모든 환자에서 유리체강 내 약물 주입술의 치료 반응이 일정하지는 않다. 이에 영향을 주는 여러 요인들 중 특히 유리체-황반 경계면의 상태가 유리체강 내 약물 주입술의 효과와 치료 반응에 관련이 있으리라 생각되고 있다.<sup>9,10</sup> 망막분지정맥폐쇄에 이차성 망막전막이 동반되는 경우는 8.6-16.1%까지 보고되고 있으며,<sup>11-13</sup> 임상에서 망막분지정맥폐쇄로 인한 망막전막과 황반부종이 같이 동반된 경우를 드물지 않게 볼 수 있다. 망막전막이 동반된 경우 황반으로의 약물 침투에 있어 물리적 장벽 역할을 할 가능성이 있으나 아직까지 망막전막이 동반된 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종환자에서 텍사메타손 삽입물의 치료 효과에 대한 연구는 이루어진 바가 없다. 이에 본 연구는 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종으로 텍사메타손 삽입물 치료를 받은 환자들을 대상으로 망막전막의 유무에 따라 치료 효과에 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

2016년 1월부터 2018년 11월까지 제주대학교병원 안과에 내원한 환자 중 황반부종을 동반한 망막분지정맥폐쇄로 진단받고 텍사메타손 삽입물 치료를 시행받은 후 최소 6개월간의 경과 관찰이 가능했던 30명 30안을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 이전 다른 치료 경험이 있거나 경과 관찰이 6개월 미만인 경우, 백내장이나 매체혼탁으로 인해 선명한 영상을 방해하는 경우, 당뇨망막병증이나 연령관련황반변성 등 시력과 황반 두께에 영향을 줄 수 있는 질환을 가진 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 본 연구는 헬싱키선언을 준수하였으며, 제주대학교병원 의학연구윤리심의위원회(institutional review board, IRB)의 승인 하에 진행되었다(승인 번호: 2018-05-006-002).

모든 환자에서 초진 시 성별, 연령, 과거력을 조사하였고, 최대교정시력 및 안압을 측정하였으며, 세극등현미경검사와 안저검사, 빛간섭단층촬영과 형광안저혈관조영술을 시행하였다. 빛간섭단층촬영(Cirrus<sup>™</sup> optical coherence tomog-

raphy 4000; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA)을 바탕으로 망막 내경계막 표면에 고반사를 보이는 연속된 선이 관찰되는 경우를 망막전막이 동반된 것으로 정의하였고,<sup>14</sup> 내장된 소프트웨어를 사용하여 중심와 두께를 측정하였으며, 중심와 두께 260  $\mu\text{m}$  이상이면 빛간섭단층촬영상 망막내액이 관찰되는 경우를 황반부종으로 정의하였다.<sup>15</sup> 망막전막은 Gass classification<sup>16</sup>에 따라 Grade 0은 망막의 왜곡이 없는 반투명한 막, Grade 1은 망막 내층의 불규칙한 접합을 초래하는 반투명한 막, Grade 2는 망막 혈관 및 망막 전층의 왜곡을 초래하는 불투명한 막으로 분류하였다.

경과 관찰 시마다 최대교정시력과 빛간섭단층촬영을 통한 중심와 두께의 측정 및 황반부종의 재발 여부를 평가하였고, 유리체강 내 텍사메타손 삽입물 주입술 시행 후 1, 3, 6개월째 값으로 분석하였다. 경과 관찰기간 동안 황반부종이 지속되거나 빛간섭단층촬영상 새로 형성된 망막내액 또는 망막하액이 있으면서 다음 중 1개 이상의 기준에 해당되는 경우 황반부종의 유의미한 재발로 판단하고, 추가 치료를 시행하였다: 1) 중심와 두께가 50  $\mu\text{m}$  이상 증가, 2) 최대교정시력이 2줄 이상 감소, 추가 치료의 적응증에 해당되는 경우 임상상의 판단에 따라 유리체강 내 베바시주입, 트리암시놀론 또는 텍사메타손 삽입물의 추가 시술을 선택하였다.

망막전막이 있는 군(ERM [+])과 없는 군(ERM [-])으로 분류하여 텍사메타손 삽입물 주입술 시행 후 1, 3, 6개월째 최대교정시력과 중심와 두께 및 황반부종의 비율이 두 군간에 차이를 보이는지 비교 분석하였다(Fig. 1). 텍사메타손 삽입물 주입술 시행 후 6개월 간의 경과 관찰기간 동안 황반부종의 재발로 재치료가 필요했던 빈도와 선택된 재치료 약제의 비율 및 재치료 주사까지의 평균 기간에 있어 두 군간에 차이가 있는지 또한 분석하였다.

통계학적 분석은 SPSS statistics (version 18.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였으며, 두 군간의 최대교정시력과 중심와 두께의 비교에는 Mann-Whitney U-test, Pearson's chi-squared test를 이용하였다. 동일군 내 서로 다른 시점간의 비교에는 Wilcoxon signed rank test를 이용하였다. 통계적 유의수준은 0.05로 하였다.

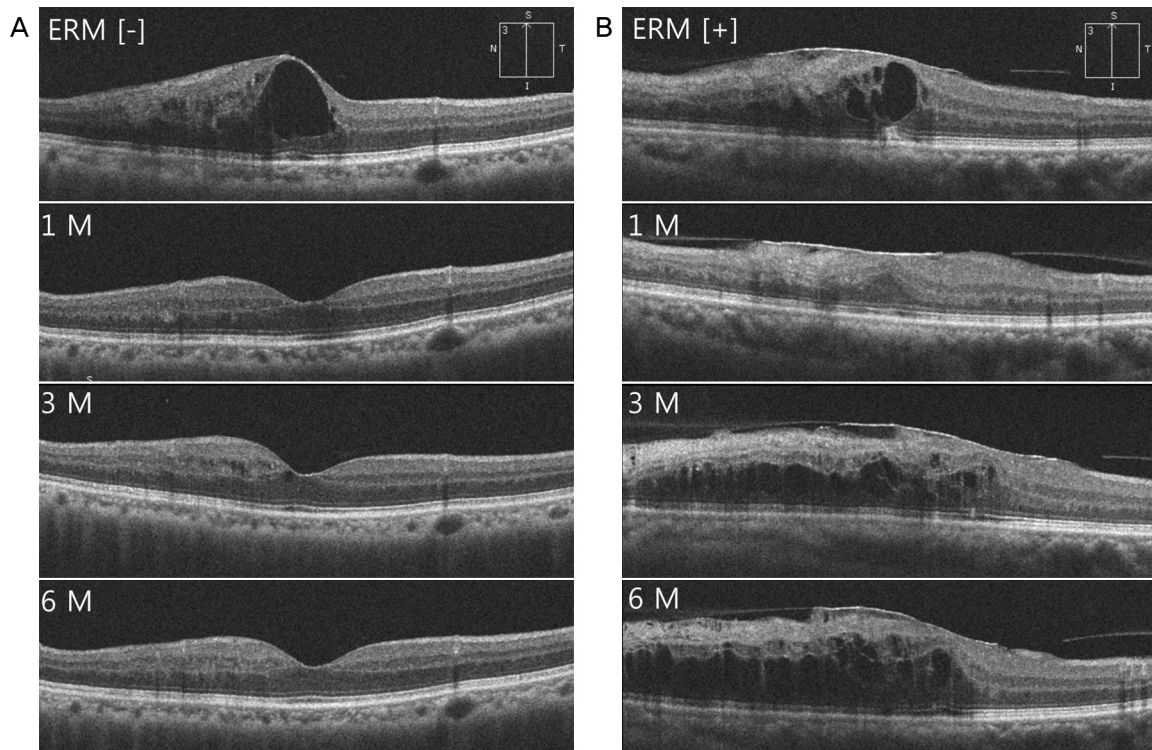
## 결 과

총 30명 중 ERM (-)군이 20명, ERM (+)군이 10명이었 다. ERM (-)군의 평균 연령은  $69.3 \pm 9.1$ 세였고, ERM (+)군의 평균 연령은  $75.1 \pm 7.9$ 세였다. 텍사메타손 삽입물 치료를 시행하기 전 평균 중심와 두께는 ERM (-)군에서 441.5

$\pm 151.2 \mu\text{m}$ , ERM (+)군에서  $471.9 \pm 96.3 \mu\text{m}$ 로 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았고( $p=0.475$ ), 평균 최대교정시력(logMAR)은 ERM (-)군에서  $0.68 \pm 0.41$ , ERM (+)군에서  $0.66 \pm 0.26$ 으로 역시 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.650$ ). 그외에 성별, 수정체 상태에서도 두 군 간의 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 1). ERM (+)군 10안 중 Gass classification에 따라 Grade 0이 4안, Grade 1이 3안, Grade 2가 3안이었다.

평균 중심와 두께는 텍사메타손 삽입물 치료 시행 후 1개

월째 두 군 모두에서 유의하게 감소하였고, 텍사메타손 삽입물 치료 시행 후 3, 6개월째 두 군 모두에서 서서히 다시 증가하는 양상을 보였다. 치료 전과 비교할 때 평균 중심와 두께는 ERM (-)군에서 치료 1개월째  $264.6 \pm 60.5 \mu\text{m}$  ( $p<0.001$ ), 3개월째  $304.8 \pm 104.1 \mu\text{m}$  ( $p=0.001$ ), 6개월째  $292.5 \pm 58.6 \mu\text{m}$  ( $p=0.001$ )로 매 시점에서 통계적으로 유의한 감소를 보였으나, ERM (+)군에서 치료 1개월째  $338.7 \pm 75.9 \mu\text{m}$  ( $p=0.005$ ), 3개월째  $370.1 \pm 128.3 \mu\text{m}$  ( $p=0.013$ ), 6개월째  $470.0 \pm 170.3 \mu\text{m}$  ( $p=0.575$ )로 치료 후 3개월째까



**Figure 1.** Representative optical coherence tomography images in patients with branch retinal vein occlusion associated with macular edema and treated with intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®, Allergan, Irvine, CA, USA). (A) The eye without epiretinal membrane (ERM) showed severe macular edema at baseline. After Ozurdex injection, no significant recurrence was observed during the 6-month of follow-up period. (B) The eye with ERM also showed significant macular edema at baseline. The macular edema absorbed at 1 month after Ozurdex injection but recurred at 3 months. At 3 months, an additional injection of bevacizumab was performed, but the macular edema persisted at 6 months.

**Table 1.** Demographics and baseline characteristics of included patients

	ERM (-) group (n = 20)	ERM (+) group (n = 10)	p-value
Male/female	5/15	3/7	0.548*
Age (years)	$69.3 \pm 9.1$	$75.1 \pm 7.9$	0.091 <sup>†</sup>
Lens status (phakic/pseudophakic)	17/3	5/5	0.056*
Baseline CFT ( $\mu\text{m}$ )	$441.5 \pm 151.2$	$471.9 \pm 96.3$	0.475 <sup>†</sup>
Baseline BCVA (logMAR)	$0.68 \pm 0.41$	$0.66 \pm 0.26$	0.650 <sup>†</sup>

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation or number.

ERM (-) group = eyes without epiretinal membrane; ERM (+) group = eyes with epiretinal membrane; CFT = central foveal thickness; BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution.

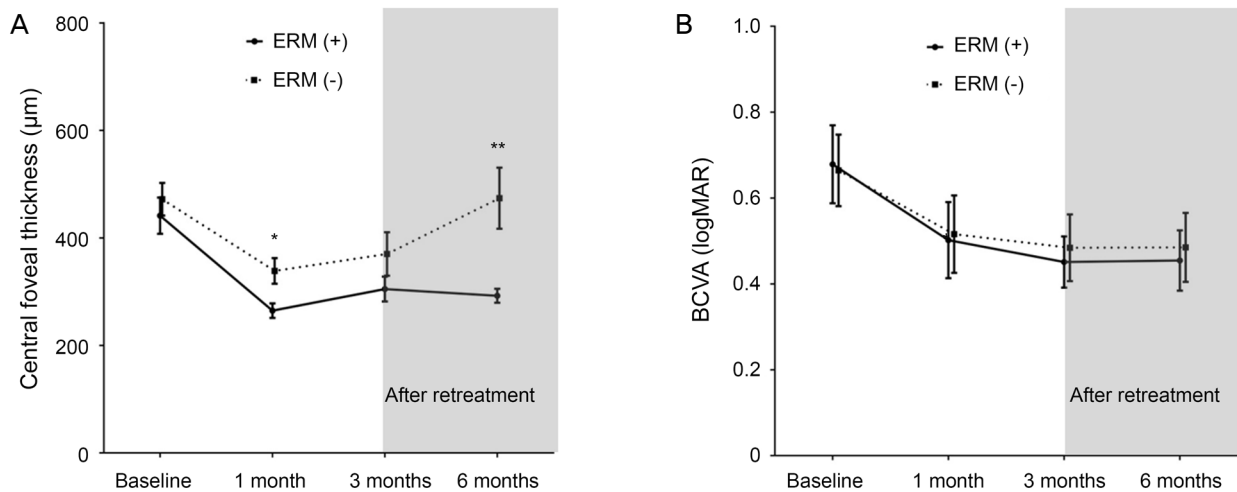
\*Pearson's chi-squared test, <sup>†</sup>Mann-Whitney U-test.

지 감소하다가, 6개월째에는 치료 전과 유의한 차이를 보이지 않았다. 두 군 간의 비교에서 ERM (+)군은 ERM (-)군에 비해 텍사메타손 삽입물 치료 시행 후 1개월( $p=0.022$ ), 6개월째( $p=0.001$ ) 유의하게 더 높은 평균 중심와 두께를 보였다(Fig. 2A, Table 2).

평균 최대교정시력은 치료 전과 비교할 때 ERM (-)군에서 치료 1개월째  $0.52 \pm 0.40$  ( $p=0.003$ ), 3개월째  $0.45 \pm 0.27$  ( $p=0.001$ ), 6개월째  $0.45 \pm 0.31$  ( $p=0.001$ )로 매 시점에서 통계적으로 유의한 호전을 보였으나, ERM (+)군에서 치료 1개

월째  $0.52 \pm 0.29$  ( $p=0.025$ ), 3개월째  $0.48 \pm 0.25$  ( $p=0.028$ ), 6개월째  $0.48 \pm 0.24$  ( $p=0.080$ )로 치료 후 3개월째까지 호전되다가, 6개월째에는 치료 전과 유의한 차이를 보이지 않았다. ERM (+)군과 ERM (-)군을 비교할 때, 텍사메타손 삽입물 치료 시행 후 1개월( $p=0.650$ ), 3개월( $p=0.812$ ), 6개월( $p=0.594$ )째 최대교정시력은 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2B, Table 3).

본 연구의 정의에 따라 황반부종의 유무에 따른 환자의 비율을 분석하였을 때, 황반부종이 존재하는 환자의 비율



**Figure 2.** Chronological changes in mean central foveal thickness (CFT) (A) and best-corrected visual acuity (BCVA) (B) in ERM (-) and ERM (+) groups. (A) The ERM (+) group showed significantly higher mean CFT at 1 and 6 months after Ozurdex injection than the corresponding values of ERM (-) group. (B) There were no significant differences in BCVA between the two groups at every visit. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  for comparisons between groups at each follow-up visit.

**Table 2.** Mean changes in central foveal thickness

	Mean central foveal thickness ( $\mu\text{m}$ )			
	Baseline	1 month	3 months	6 months
ERM (-) group (n = 20)	441.5 $\pm$ 151.2	264.6 $\pm$ 60.5	304.8 $\pm$ 104.1	292.5 $\pm$ 58.6
ERM (+) group (n = 10)	471.9 $\pm$ 96.3	338.7 $\pm$ 75.9	370.1 $\pm$ 128.3	470.0 $\pm$ 170.3
p-value*	0.475	0.022 <sup>†</sup>	0.100	0.001 <sup>†</sup>

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation.

ERM (-) group = eyes without epiretinal membrane; ERM (+) group = eyes with epiretinal membrane.

\*Mann-Whitney U-test; <sup>†</sup> $p < 0.05$ .

**Table 3.** Mean changes in best-corrected visual acuity

	Mean BCVA (logMAR)			
	Baseline	1 month	3 months	6 months
ERM (-) group (n = 20)	0.68 $\pm$ 0.41	0.52 $\pm$ 0.40	0.45 $\pm$ 0.27	0.45 $\pm$ 0.31
ERM (+) group (n = 10)	0.66 $\pm$ 0.26	0.52 $\pm$ 0.29	0.48 $\pm$ 0.25	0.48 $\pm$ 0.24
p-value*	0.650	0.650	0.812	0.594

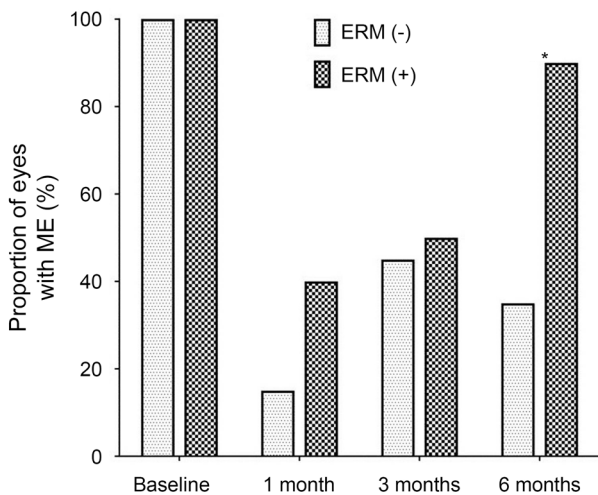
Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation.

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; ERM (-) group = eyes without epiretinal membrane; ERM (+) group = eyes with epiretinal membrane.

\*Mann-Whitney U-test.

은 ERM (-)군에서 치료 1개월째 15%, 3개월째 45%, 6개월째 35%였고, ERM (+)군에서 치료 1개월째 40%, 3개월째 50%, 6개월째 90%였다. 두 군 간의 비교에서 텍사메타손 삽입물 치료 시행 후 1개월( $p=0.143$ ), 3개월( $p=0.550$ )째에는 황반부종을 보이는 환자의 비율에 유의한 차이를 보이지 않았으나, 치료 후 6개월( $p=0.009$ )째에는 통계적으로 유의하게 ERM (+)군에서 황반부종을 보이는 환자의 비율이 더 높았다(Fig. 3).

추적 관찰한 6개월의 기간 동안 30안 중 27안(90%)에서 본 연구에서 정의한 황반부종의 재발에 합당한 소견을 보였다. ERM (-)군 20안 중 17안(85%)에서 재발 소견을 보였고, 이 중 7안은 텍사메타손 삽입물 치료 시행 후 3개월째, 10안은 4-6개월째에 유의한 재발을 보였다. ERM (+)군 10안 중 10안(100%) 모두에서 재발 소견을 보였고, 이 중 5안은 텍사메타손 삽입물 치료 시행 후 3개월째, 5안은 4-6개월째에 유의한 재발을 보였다. 황반부종의 재발 기준에 합당한



**Figure 3.** The proportion of eyes with macular edema in ERM (-) and ERM (+) groups. It was significantly higher in ERM (+) group than that of ERM (-) group at 6 months after Ozurdex injection. ME = macular edema. \* $p < 0.01$  for comparisons between groups at each follow-up visit.

경우 임상적으는 일관되게 재치료를 권유하였으나, 환자가 거부한 경우에는 재치료를 시행할 수 없었다. 이에 황반부종의 재발이 확인되고, 환자가 추가 치료에 동의하여 추가적인 안구 내 주사 치료를 시행받은 환자의 수는 ERM (-)군에서 14안, ERM (+)군에서 9안이었다. 재치료가 시행된 시점은 ERM (-)군에서 텍사메타손 삽입물 치료 시행 후 평균  $4.50 \pm 1.35$ 개월, ERM (+)군에서 텍사메타손 삽입물 치료 시행 후 평균  $4.25 \pm 1.39$ 개월이었다. 재치료 시 사용된 주사제의 종류 및 재치료 시점은 ERM (-)군 14안 중 3개월째 3안(베바시주맵 3안), 4개월째 5안(베바시주맵 4안, 텍사메타손 삽입물 1안), 5개월째 1안(텍사메타손 삽입물 1안), 6개월째 5안(베바시주맵 1안, 텍사메타손 삽입물 3안, 트리암시놀론 1안)이었고, ERM (+)군 9안 중 3개월째 2안(베바시주맵 2안), 4개월째 4안(베바시주맵 2안, 텍사메타손 삽입물 1안, 트리암시놀론 1안), 5개월째 1안(트리암시놀론 1안), 6개월째 2안(베바시주맵 1안, 텍사메타손 삽입물 1안)이었다. 재치료가 시행된 평균 시점과 재치료 시 사용된 주사제의 종류는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

6개월 간의 추적 관찰기간 동안 총 30안 중 1안에서 텍사메타손 삽입물 주입술 시행 후 20 mmHg 이상의 안압상승을 보였으나, 안압하강제 점안으로 충분히 안압 조절이 가능하였다. 그 외에 스테로이드 유발 백내장, 안내염이나 유리체출혈, 망막박리 등의 합병증을 보인 환자는 없었다.

## 고 찰

텍사메타손 삽입물은 고분자 중합체를 텍사메타손과 결합시킨 물질로, 유리체강 내로 직접 주입하여 서서히 스테로이드가 방출되게끔 한다. 텍사메타손 삽입물은 강력한 항염증 효과로 인해 증가된 혈관 투과성을 감소시키고, 염증 유발인자와 혈관 투과성을 증가시키는 물질들을 억제함으로써 효과를 나타낸다. 현재 당뇨황반부종<sup>17</sup>과 망막정맥 폐쇄로 인한 황반부종,<sup>8</sup> 후안부 염증을 동반한 비감염성 포

**Table 4.** Retreatment summary

	ERM (-) group (n = 20)	ERM (+) group (n = 10)	p-value
Number of retreatment	14 (70)	9 (90)	0.372*
Time to retreatment (month)	4.50 $\pm$ 1.35	4.25 $\pm$ 1.39	0.714 <sup>†</sup>
Materials used for retreatment			0.831*
Bevacizumab	8 (57.1)	5 (55.6)	
Triamcinolone acetonide	1 (7.1)	2 (22.2)	
Ozurdex	5 (35.7)	2 (22.2)	

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation or number (%).

ERM (-) group = eyes without epiretinal membrane; ERM (+) group = eyes with epiretinal membrane.

\*Pearson's chi-squared test; <sup>†</sup>Mann-Whitney U-test.

도막염<sup>18</sup>의 치료 약제로 미국 Food and Drug Administration (FDA)의 승인을 얻었으며, 최대 6개월까지 서서히 약물이 방출되는 특성으로 인해 자주 재발하며 만성적으로 진행되는 여러 원인의 황반부종에 효과적으로 사용되고 있다. 최근 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 치료에서 텍사메타손 삽입물의 효과에 대한 여러 연구가 진행되고 있으나, 망막전막이 동반된 황반부종에서 텍사메타손 삽입물의 효과에 대한 연구는 이전에 보고된 바가 없었다. 이에 본 연구에서는 최초로 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종 치료로 텍사메타손 삽입물 주입술을 시행받은 환자들을 대상으로 망막전막의 유무에 따라 치료 효과에 차이가 있는지 분석하고자 하였다.

중심와 두께의 분석 결과, 두 군 모두에서 텍사메타손 삽입물 치료 시행 1개월째 감소했던 평균 중심와 두께가 이후 서서히 다시 증가하는 양상을 보였다. 치료 시행 전 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않던 평균 중심와 두께가 치료 시행 1개월째 유의하게 ERM (+)군에서 높았는데 이는 다음과 같이 해석할 수 있겠다. 첫 번째로 치료 시행 1개월째 황반부종이 존재하는 환자의 비율이 ERM (+)군에서 40%가량으로 ERM (-)군의 15%에 비해 통계적으로 유의한 차이는 아니었으나 더 높았기 때문에, 주사 시행에도 불구하고 남아 있는 황반부종의 영향으로 ERM (+)군의 평균 중심와 두께가 더 높았을 가능성이 있다. 두 번째는 망막전막 자체의 수평 견인력으로 인해 황반부종이 더 이상 존재하지 않더라도 ERM (+)군의 평균 중심와 두께가 높이 측정되었을 가능성이 있다. 텍사메타손 삽입물의 효과가 떨어지면서 황반부종의 재발이 다수의 환자에서 확인된 치료 시행 3개월째에는 두 군의 황반부종이 존재하는 환자의 비율에도 큰 차이가 없었고, 평균 중심와 두께 또한 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이후 추가 치료의 적응증에 따라 추가 치료를 시행하였음에도 불구하고, 텍사메타손 삽입물 치료 시행 6개월째 평균 중심와 두께는 유의하게 ERM (+)군에서 ERM (-)군에 비해 높았고, 황반부종이 존재하는 환자의 비율 또한 유의하게 ERM (+)군에서 더 높게 관찰되었다. 이는 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 망막전막이 동반된 경우 텍사메타손 삽입물 치료의 효과가 망막전막이 동반되지 않은 경우에 비해 더 낮으며, 치료 효과의 지속 기간 또한 짧은 것을 시사한다 하겠다. 결국 평균 중심와 두께의 측정에 있어서는 망막전막 자체로 인한 측정값의 증가를 배제할 수 없으나, 이러한 결과와 더불어 황반부종이 존재하는 환자의 비율을 같이 분석할 때 ERM (+)군에서 텍사메타손 삽입물의 효과가 더 낮은 것으로 해석할 수 있다.

망막전막이 동반된 경우 텍사메타손 삽입물의 치료 효과

가 낮아진 이유에 대해서 여러 가지 가설을 생각해 볼 수 있다. 첫 번째로 망막전막이 약물의 망막 내 침투에 있어 생리적인 장벽 역할을 할 가능성이 있다. 망막전막은 섬유화된 넓은 막으로 여러 종류의 세포와 콜라겐 섬유로 구성되어 있고,<sup>19</sup> 경우에 따라서는 망막내층에 매우 강하게 유착되어 있기도 하다. 이러한 망막전막의 존재로 인해 유리체강 내로 주입한 텍사메타손 삽입물의 효과가 감소했을 수 있다. 두 번째로 망막전막이 망막 내층에 기계적인 견인력을 작용하며 유발하는 염증으로 인해 치료 효과가 낮아졌을 가능성이 있다. 망막전막은 만성적으로 망막을 견인하며 망막색소상피 및 브루크막에 구조적 변형과 변성을 초래하는데, 이러한 과정에서 혈액망막장벽을 파괴하는 여러 매개물질의 분비를 촉진하고 염증 반응을 유발한다. 이러한 염증은 텍사메타손 삽입물의 치료 효과에 길항 작용을 하여, 황반부종이 호전되는 정도를 줄이거나 치료 반응을 줄이고, 치료 효과의 지속 기간을 감소시켰을 수 있다.

망막전막이나 유리체황반견인증후군과 같은 비정상적인 유리체망막경계면을 가진 환자들에서 유리체강 내 약물 주입술의 효과에 대한 연구는 주로 습성 연령관련황반변성환자들을 대상으로 이루어져왔다. Cho et al<sup>20</sup>의 연구에 따르면 습성 연령관련황반변성환자에서 항혈관내피성장인자항체 주사를 시행하였을 때 망막전막이 동반된 군에서 그렇지 않은 군에 비해 중심와 두께가 유의하게 더 높았다고 하였다. Chatziralli et al<sup>9</sup>의 연구에서는 망막전막이 동반된 습성 연령관련황반변성환자들에서 그렇지 않은 환자들에 비해 유의하게 더 많은 주사 치료가 필요했음을 보고한 바 있다. 이러한 연구는 당뇨황반부종에서도 시행된 바 있는데, Kulikov et al<sup>10</sup>은 당뇨황반부종환자에서 망막전막이나 유리체황반견인 등 비정상적인 유리체망막경계면을 보인 경우 항혈관내피성장인자항체 주사의 치료 효과가 떨어짐을 보고하였다. Wong et al<sup>21</sup>은 당뇨황반부종환자에서 망막전막은 라니비주맙 치료의 효과에 있어 시력이나 해부학적으로 더 나쁜 영향을 초래함을 보고하였고, 자발적으로 유리체-황반 유착이 해소된 경우에 좋은 치료 반응을 보였음을 밝힌 바 있다. 이러한 연구 결과들은 본 연구의 결과와 일치하는 내용으로, 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 텍사메타손 삽입물의 치료 효과 또한 망막전막과 같은 유리체망막경계면의 이상에 영향을 받음을 알 수 있다.

본 연구에서 중심와 두께 결과와는 달리 망막전막의 유무가 시력예후에는 유의한 영향을 미치지 못하였다. 비정상적인 유리체망막경계면을 가진 환자들에서 유리체강 내 약물 주입술의 효과에 대한 기존의 연구들에서 시력예후에 대한 결과는 일관되지 않다. Cho et al<sup>20</sup>은 습성 연령관련황반변성환자에서 항혈관내피성장인자항체 주사 치료를 시

행할 때 망막전막의 유무가 유의한 시력 차이를 초래하지 않았음을 밝힌 바 있고, Lee and Koh<sup>22</sup>의 연구에서는 유리체-황반 유착이 습성 연령관련황반변성환자의 항혈관내피 성장인자항체 주사 치료 결과에 더 낮은 시력예후를 초래한다고 보고하였다. Nomura et al<sup>23</sup>의 연구에서도 유리체-황반 유착이 습성 연령관련황반변성환자의 라니비주맙 치료에 있어 좋지 않은 시력예후와 연관이 있었다고 밝혔다. 중심와 두께의 감소와 같은 해부학적인 호전이 반드시 좋은 시력예후와 같은 기능적인 호전을 의미하는 것은 아닐 수 있다. 하지만 본 연구에 포함된 환자의 수가 적고, 경과 관찰 기간이 6개월로 비교적 짧았으므로, 망막전막이 텍사메타손 삽입물 치료에 있어 시력예후에 미치는 영향에 대해서는 보다 많은 환자들을 대상으로 한 장기간에 걸친 추가 연구가 필요하겠다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 연구에 포함된 환자의 수가 적었고, 대학병원인 본 기관을 방문한 환자만 포함되었기에 연구 결과를 망막분지정맥폐쇄 환자들 전체의 특성으로 일반화시키기에는 한계가 있다. 둘째, 후향적인 방법으로 연구가 이루어졌고, 환자들의 경과 관찰기간이 짧았다는 점이다. 후향적 연구의 특성상 선택 비뮴림(selection bias)의 가능성을 배제할 수 없으며, 장기 예후에 대한 결과는 확인할 수 없었다. 셋째, 본 연구에 포함된 망막전막을 동반한 환자의 수가 적었기에 결과 해석에 한계가 있으며, 망막전막의 Grade에 따른 하위집단 분석을 시행할 수 없었다. 추후 ERM (+)군의 대상 환자 수를 늘리고, 보다 자세한 망막전막의 특성에 따른 분석을 시행하여 약물의 효과를 비교하는 연구를 시행할 예정이다. 마지막으로 6개월의 경과 관찰기간 동안 경과의 악화를 보이는 경우 재치료를 시행하였고, 재치료 시 사용한 주사제의 종류가 다양하였기에, 두 군 모두에서 한 번도 재치료가 시행되지 않았던 3개월째까지의 결과가 텍사메타손 삽입물의 순수한 치료 효과로 간주될 수 있겠다. 하지만 적응증에 따라 추가 치료를 시행한 6개월째의 결과도 여전히 시사하는 바가 크다. 추가 치료를 시행하였음에도 불구하고, 평균 중심와 두께는 유의하게 ERM (+)군에서 ERM (-)군에 비해 높았고, 황반부종이 존재하는 환자의 비율 또한 유의하게 ERM (+)군에서 더 높게 관찰되었다. 6개월째 평균 중심와 두께가 ERM (+)군에서 높은 것을 통해 텍사메타손 삽입물 치료의 효과가 ERM (-)군에 비해 더 낮은 것을 알 수 있고, 황반부종이 존재하는 환자의 비율이 ERM (+)군에서 더 높은 것을 통해 텍사메타손 삽입물 치료 효과의 지속 기간이 더 짧은 것을 알 수 있었다. 또한 이러한 결과는 망막전막이 텍사메타손 삽입물뿐 아니라 베바시주맙, 트리암시놀론 등 다른 약물의 치료 반응에도 영향을 주었을 가능성을 시사한다. 추후

더 많은 환자군의 확보와 장기간의 경과 관찰을 통한 전향적 연구가 이루어진다면, 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 망막전막이 동반된 경우 텍사메타손 삽입물 치료의 효과에 대해 더욱 명확한 결론을 제시할 수 있을 것이다.

결론적으로 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 망막전막이 동반된 경우 텍사메타손 삽입물 치료의 효과가 망막전막이 동반되지 않은 경우에 비해 더 낮았고, 치료 효과의 지속 기간 또한 짧았다. 하지만 망막전막의 유무가 텍사메타손 삽입물 치료 효과에 있어 시력에는 유의한 영향을 미치지 않았다.

## REFERENCES

- 1) Orth DH, Patz A. Retinal branch vein occlusion. *Surv Ophthalmol* 1978;22:357-76.
- 2) Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology* 1993;100:423-8.
- 3) Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990;109:298-302.
- 4) The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
- 5) Pe'er J, Folberg R, Itin A, et al. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1998;105:412-6.
- 6) Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, et al. Management of retinal vein occlusion--consensus document. *Ophthalmologica* 2011;226:4-28.
- 7) Glacet-Bernard A, Coscas G, Zourdani A, et al. Steroids and macular edema from retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2011;21 Suppl 6:S37-44.
- 8) 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.
- 9) Chatziralli I, Stavarakas P, Theodosiadis G, et al. The impact of epiretinal membrane in neovascular age-related macular degeneration treatment: a spectral-domain optical coherence tomography study. *Semin Ophthalmol* 2018;33:651-6.
- 10) Kulikov AN, Sosnovskii SV, Berezin RD, et al. Vitreoretinal interface abnormalities in diabetic macular edema and effectiveness of anti-VEGF therapy: an optical coherence tomography study. *Clin Ophthalmol* 2017;11:1995-2002.
- 11) Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2015;35:1016-27.
- 12) Mitchell P, Smith W, Chey T, et al. Prevalence and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology* 1997;104:1033-40.
- 13) Marticorena J, Romano MR, Heimann H, et al. Intravitreal bevacizumab for retinal vein occlusion and early growth of epiretinal membrane: a possible secondary effect? *Br J Ophthalmol* 2011;95:

- 391-5.
- 14) Stevenson W, Prospero Ponce CM, Agarwal DR, et al. Epiretinal membrane: optical coherence tomography-based diagnosis and classification. Clin Ophthalmol 2016;10:527-34.
- 15) Sugar EA, Jabs DA, Altaweel MM, et al. Identifying a clinically meaningful threshold for change in uveitic macular edema evaluated by optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2011; 152:1044-52.e5.
- 16) Gass J. Macular dysfunction caused by epiretinal membrane contraction. In: Gass JDM, ed. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment, 4th ed. St. Louis: Mosby, 1997; v. 2. 938-51.
- 17) Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology 2014;121: 1904-14.
- 18) Myung JS, Aaker GD, Kiss S. Treatment of noninfectious posterior uveitis with dexamethasone intravitreal implant. Clin Ophthalmol 2010;4:1423-6.
- 19) Zhao F, Gandorfer A, Haritoglou C, et al. Epiretinal cell proliferation in macular pucker and vitreomacular traction syndrome: analysis of flat-mounted internal limiting membrane specimens. Retina 2013;33:77-88.
- 20) Cho HJ, Kim JM, Kim HS, et al. Effect of epiretinal membranes on antivasculature endothelial growth factor treatment for neovascular age-related macular degeneration. J Ocul Pharmacol Ther 2017;33: 452-8.
- 21) Wong Y, Steel DHW, Habib MS, et al. Vitreoretinal interface abnormalities in patients treated with ranibizumab for diabetic macular oedema. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2017;255:733-42.
- 22) Lee SJ, Koh HJ. Effects of vitreomacular adhesion on anti-vascular endothelial growth factor treatment for exudative age-related macular degeneration. Ophthalmology 2011;118:101-10.
- 23) Nomura Y, Takahashi H, Tan X, et al. Effects of vitreomacular adhesion on ranibizumab treatment in Japanese patients with age-related macular degeneration. Jpn J Ophthalmol 2014;58:443-7.

= 국문초록 =

## 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 망막전막이 덱사메타손 삽입물 치료 효과에 미치는 영향

**목적:** 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종의 덱사메타손 삽입물 치료에서 망막전막이 미치는 영향을 알아보고자 한다.

**대상과 방법:** 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종에 대해 덱사메타손 삽입물 치료를 시행받고 6개월 이상 경과 관찰한 30명 30안을 후향적으로 분석하였다. 초진 당시 망막전막을 동반한 군과 동반하지 않은 군으로 분류하여, 덱사메타손 삽입물 치료 시행 전, 시행 후 1, 3, 6개월에 각각 최대교정시력 및 중심와 두께, 황반부종의 재발 유무, 재치료 여부를 비교 분석하였다.

**결과:** 총 30안 중 10안(33%)에서 망막전막이 동반되었다. 두 군 모두에서 덱사메타손 삽입물 치료 시행 후 1개월째 유의한 중심와 두께의 감소를 보였고, 3, 6개월째 서서히 다시 증가하는 경향을 보였다. 치료 후 1개월( $p=0.022$ )과 6개월( $p=0.001$ )째 망막전막을 동반한 군이 그렇지 않은 군에 비해 유의하게 더 높은 평균 중심와 두께를 보였다. 하지만 최대교정시력은 모든 시점에서 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 황반부종이 관찰된 환자의 비율은 치료 후 6개월째 망막전막을 동반한 군(90%)에서 그렇지 않은 군(35%)에 비해 유의하게 더 높았다( $p=0.009$ ). 재치료가 시행된 환자의 비율, 재치료의 시점 및 사용된 주사제의 종류는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

**결론:** 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 망막전막이 동반된 경우 덱사메타손 삽입물 치료의 효과가 낮았고, 지속 기간 또한 짧았다. 하지만 망막전막의 유무가 덱사메타손 삽입물 치료 효과에 있어 시력에는 유의한 영향을 미치지 않았다.

〈대한안과학회지 2019;60(9):843-850〉

장미리내 / Mirinae Jang

제주대학교 의학전문대학원 안과학교실  
Department of Ophthalmology,  
Jeju National University  
School of Medicine

