

망막분지정맥폐쇄에서 유리체강내 트리암시놀론 주사 후 방수내 혈관투과인자들의 변화

송 승¹ · 박성표² · 안재균¹

전남대학교 의과대학 안과학교실¹, 한림대학교 의과대학 안과학교실²

목적: 망막분지정맥폐쇄로 인한 급성황반부종에 대해 유리체강내 트리암시놀론 주사(IVTA) 후 방수내 혈관내피성장인자(VEGF)와 인터루킨-6(IL-6)의 변화를 조사했다.

대상과 방법: 급성황반부종을 보이는 망막분지정맥폐쇄 환자 30명의 IVTA 직전과 3개월 후 방수와 혈장 내, 대조군 10명의 방수와 혈장 내 VEGF와 IL-6의 농도를 측정 후 치료반응에 따른 VEGF와 IL-6의 농도와 임상양상을 비교하였다.

결과: VEGF와 IL-6의 주사 전 방수내 농도는 무반응군에서 각각 495 ± 259 pg/ml, 36 ± 32 pg/ml로 반응군의 223 ± 110 pg/ml, 16 ± 19 pg/ml보다 유의하게 높았고, IVTA후 3개월째 방수내 VEGF 농도가 반응군에서 77 ± 23 pg/ml로 정상화되었으나, 무반응군에서는 303 ± 75 pg/ml로 여전히 유의하게 높았다. IL-6의 방수내 농도는 주사 후 3개월째 모든 환자에서 정상화되었다. 무반응군에서 중심망막두께가 유의하게 높았으며, 황반허혈, 광범위한 망막허혈부위가 더 흔하게 나타났다.

결론: IL-6 비의존적인 VEGF가 IVTA 후 지속 또는 재발된 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2008;49(11):1765-1770〉

혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종의 병인에 매우 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다.¹ 인터루킨-6(interleukin-6, IL-6)는 proinflammatory cytokine으로 폐쇄성혈관질환의 초기에 혈관내피투과성을 증가시키며 VEGF의 생성을 유도하는 cytokine으로 알려져 있다.^{2,3} 최근 한 외국 연구결과에서 VEGF와 IL-6가 망막분지정맥폐쇄에서 황반부종의 병인에 기여할 것이라는 보고가 있었다.⁴ 하지만, 위의 보고는 만성적인 황반부종과 레이저 광응고술을 시행 받은 환자들까지 포함하였기 때문에 최근에 발생한 망막분지정맥폐쇄에 의한 급성 황반부종에 있어 VEGF

의 병인적 역할을 나타내기 위해서는 추가적인 연구가 필요하다.

유리체강내 트리암시놀론 주입술(intravitreal triamcinolone injection, IVTA)은 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에 비교적 안전하고 효과적인 치료로 알려져 있다.⁵⁻¹¹ 그러나, 백내장과 안압상승과 같은 합병증이 자주 발생하며, 특히 여러 번 주사한 경우 그 빈도는 더욱 증가한다.^{11,12} 상당수의 환자에서 황반부종이 주사 후에도 지속적이거나 재발하는 등 치료적 효과는 제한적이다.^{9,10} 한편, IVTA 후 치료반응에 따른 방수내 VEGF와 IL-6의 변화에 대한 연구도 전무하다.

저자들은 최근 발생한 망막분지정맥폐쇄 환자 30명에게 IVTA를 시행할 때와 그 후 3개월째에 각각 방수와 혈장을 채취하고 대조군 10명으로부터도 채취해 VEGF와 IL-6를 측정하였다. IVTA후 6개월째 형광안저혈관조영과 빛간섭단층촬영을 시행하여 임상적 반응을 측정하여 치료에 대한 반응군과 무반응군으로 분류하여 방수내 VEGF와 IL-6의 농도를 비교하였다.

〈접수일 : 2008년 5월 26일, 심사통과일 : 2008년 7월 22일〉

통신저자 : 안 재 균
광주시 동구 학동 8
전남대학교병원 안과
Tel: 062-220-6745, Fax: 062-227-1642
E-mail: jkahn@jnu.ac.kr

* 본 논문의 연구는 전남대학교 학술연구비 지원에 의한 것임.

대상과 방법

저자들은 1개월 내 발생한 망막분지정맥폐쇄 황반부종 환자에서 IVTA를 1회 시행하고 난 후 VEGF와 IL-6의 방수 및 혈장내 농도의 변화를 분석하였다. 본원 임상시험위원회(Investigational Review Board)의 승인을 받았고, 모든 환자군 및 대조군으로부터 사전동의를 얻었다. 연구대상은 최근 1개월내 발생한 망막분지정맥폐쇄 환자 중 최대교정시력이 20/40이하인 경우, 빛간섭단층촬영으로 중심와망막두께가 300 μm 이상인 경우, 황반부종에 대해 다른 치료를 받지 않은 경우를 포함했으며, 이전에 안내수술 또는 레이저 광응고술을 시행 받은 경우, 당뇨가 있는 경우, 홍채신생혈관이 있는 경우, 포도막염, 녹내장, 유리체망막질환 등 다른 안질환이 동반된 경우는 제외하였다.

2006년 8월부터 2007년 7월까지 전남대학교병원에서 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종으로 IVTA를 시행 받은 30명의 환자와 백내장수술을 시행 받은 10명의 대조군으로부터 각각 시술직전 방수와 혈장을 채취하였다. 모든 환자에서 IVTA 3개월 후 같은 표본을 채취하였다. 망막분지정맥폐쇄 환자들의 평균나이는 57세(범위: 43~75)였고, 여자환자가 20명이었으며, 22명은 고혈압이 있었다. 모든 환자들에게 최대교정시력, 안압, 세극등현미경검사와 안저검사를 시행하였고 최대교정시력은 스넬렌 시력표를 이용하여 측정 후 통계적 분석을 위해 log MAR (logarithm of the minimum angle of resolution)로 변환하였으며 중심와망막두께는 fast macular thickness (6.0 mm) scan을 이용한 빛간섭단층촬영으로 측정하였다. 유리체강내 트리암시놀론 주입양의 조제는 이전에 자세히 기술된 바에 따랐다.¹³ 1% 프로파라카인을 점안 후 5% 베타딘으로 소독 후 각막윤부에서 하이측 후방으로 3.5 mm 지점에 트리암시놀론 4 mg (0.1 cc)을 주사하였다.

안과 검사와 빛간섭단층촬영을 IVTA 후 3개월과 6개월에 각각 시행하였다. 형광안저혈관조영술을 통해 황반허혈여부와 망막허혈정도를 측정하였다. IVTA 후 치료반응에 따라 무반응군은 6개월째에 황반부종이 지속되거나 재발한 경우로 정의하였다. 30명 중 14명이

무반응군이었고 16명은 반응군이였다. 두 군간에 평균 연령, 성별, 고혈압 빈도에 있어 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

방수는 무균 처리된 Eppendorf 관에 넣어 영하 80℃에 분석 전까지 보관하였으며, 동시에 채취된 혈액표본은 15분간 원심분리(1000 xg)하여 혈장을 얻고 aliquots 형태로 영하 80℃에 분석 전까지 보관하였다. 백내장 수술 시 채취된 건강한 대조군의 방수와 혈장 표본도 위와 같이 처리하였다. VEGF와 IL-6농도의 측정은 ELISA kits (R&D system, Minneapolis, Minnesota, USA)를 이용하였다. VEGF kit는 네 가지의 VEGF 동형(isoform)중 VEGF121와, VEGF165를 측정하였으며, 두 인자 모두 측정 최소값은 VEGF는 15.6 pg/ml(intra-assay coefficient of variation [CV] 4.1%, inter-assay CV 5.4%), IL-6는 0.15 pg/ml (intra-assay CV 5.6%, inter-assay CV 6.9%)이었다. 모두 540 nm에서 발색 정도를 측정 했으며 세 번 반복 측정하여 평균값을 최종값으로 사용하였다.

최대교정시력(log MAR), 중심와망막두께, 황반허혈여부와 5유두직경 이상의 광범위 망막허혈을 보이는 허혈정맥폐쇄빈도를 두 군간에 비교하였고 IVTA 시행 직전과 시행 3개월 후의 VEGF와 IL-6의 방수와 혈장 농도를 비교하였다. 모든 통계적 분석은 SPSS 12.0을 이용하여 시행되었고 Mann-Whitney U test, Fisher's exact test를 사용하여 분석하였다. *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

IVTA후 6개월 제 최대교정시력(logMAR)은 반응군에서 0.28±0.48, 무반응군에서 0.99±0.35로 반응군에서 유의하게 낮았고(*P*<.001), 중심와망막두께도 반응군에서 197±20 μm , 무반응군에서 539±119 μm 로 반응군에서 유의하게 얇았다(*P*<.001). 황반허혈과 광범위망막허혈의 발생 빈도는 반응군에서 16명중 각각 6명과 3명, 무반응군에서 14명중 각각 12명과 10명이 발생하여 무반응군에서 유의하게 높았다(*P*<.001).

Table 1. Demographic characteristics of patients with branch retinal vein occlusion (BRVO) and control subjects

Variables	Patients with BRVO		Healthy controls (n=10)
	Responders (n=16)	Non-responders* (n=14)	
Age, yrs (mean±SD)	57.2±7.9	58.7±7.4	62.6±9.5
Gender (male:female)	14:4	7:5	4:6
Hypertension, n (%)	14 (78)	8 (75)	6 (60)

* indicates persistent or recurrent macular edema 6 months after single intravitreal injection of triamcinolone acetonide.

Table 2. Clinical outcomes of patients with branch retinal vein occlusion after single intravitreal injection of triamcinolone acetonide (IVTA) according to the therapeutic response

Parameters	Responders (n=16)	Non-responders (n=14)	P value
Visual acuity, logMAR (mean±SD)			
Pre-IVTA	0.81±0.46	0.97±0.22	.29
Post-IVTA, 3 months	0.28±0.49	0.85±0.42	.003
Post-IVTA, 6 months	0.28±0.48	0.99±0.35	<.001
Central foveal thickness, m (mean±SD)			
Pre-IVTA	540±139	578±88	.40
Post-IVTA, 3 months	218±41	377±151	<.001
Post-IVTA, 6 months	197±20	539±119	<.001
Fluorescein angiographic findings, eyes			
Pattern (major branch/macular branch)	11/5	11/3	.41
Macular ischemia	6	12	<.001
Ischemic vein occlusion	3	10	<.001

Table 3. Aqueous and plasma levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin (IL)-6 in patients with branch retinal vein occlusion after single intravitreal injection of triamcinolone acetonide (IVTA)

Vasopermeability factors	Aqueous (n=30)	Plasma (n=30)	P value
At the time of IVTA, mean±SD			
VEGF, pg/ml	332±226	97±28	<.001
IL-6, pg/ml	24±15	2.8±2.5	<.001
3 months later After IVTA, mean±SD			
VEGF, pg/ml	167±124	106±33	0.07
IL-6, pg/ml	3.4±3.1	2.4±0.9	0.09

망막분지정맥폐쇄의 양상(주요분지혈관과 황반분지혈관)은 두 군간에 큰 차이가 없었다(Table 2).

IVTA 직전 방수내 VEGF 농도는 망막분지정맥폐쇄군에서 332±226 pg/ml로 대조군의 112±49 pg/ml에 비해 유의하게 높았고($P<.001$), 무반응군에서 495±259 pg/ml로 반응군의 223±110 pg/ml에 비해 유의하게 높았으며($P<.001$, Fig. 1A), IVTA 3개월 후 방수내 VEGF 농도가 반응군에서는 77±23 pg/ml로 대조군과 비슷해진 반면 무반응군에서는 303±75 pg/ml로 여전히 높은 수치를 보였다($P<.001$, Fig 1B).

IVTA 직전 방수내 IL-6 농도는 망막분지정맥폐쇄군에서 24±26 pg/ml로 대조군의 2.3±1.6 pg/ml에 비해 유의하게 높았고($P<.001$), 반응군의 16±19 pg/ml에 비해 무반응군에서 36±32 pg/ml로 높은 수치를 보였다($P=.037$, Fig. 2A). IVTA 3개월 후 방수내 IL-6 농도는 두 군 모두 정상화 되었다(Fig. 2B). 망막분지정맥폐쇄환자에서 IVTA직전의 방수 내 VEGF와 IL-6농도가 혈장내 농도보다 의미있게 높았다(Table 3).

고 찰

본 연구 결과는 방수내 VEGF의 농도가 최근 발생한 망막분지정맥폐쇄에 의한 급성황반부종에 대한 IVTA의 치료 반응과 연관되어있음을 보여준다. VEGF와 IL-6가 최근 망막분지정맥폐쇄에 의한 급성 황반부종의 발생과 깊은 관련이 있고 IL-6 비의존적인 VEGF가 IVTA 후에도 지속되거나 재발하는 황반부종의 병인에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. Noma et al⁴은 방수내 IL-6농도보다는 VEGF농도가 황반부종의 심한 정도와 연관이 있다고 보고 하였으며 이는 IVTA 직전 측정된 본 연구결과와도 일치한다. IVTA가 IL-6의 안구 내 농도를 효과적으로 감소시킬 수 있지만 IL-6 비의존적인 VEGF의 분비에는 영향을 미치지 못하므로 이러한 IL-6 비의존적인 VEGF의 생성이 망막분지정맥폐쇄에 의한 지속성 또는 재발성 황반부종에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

IVTA는 여러 임상연구 결과들에서 망막부종과 혈관생성을 억제하는 효과를 보여 망막분지정맥폐쇄로 인한

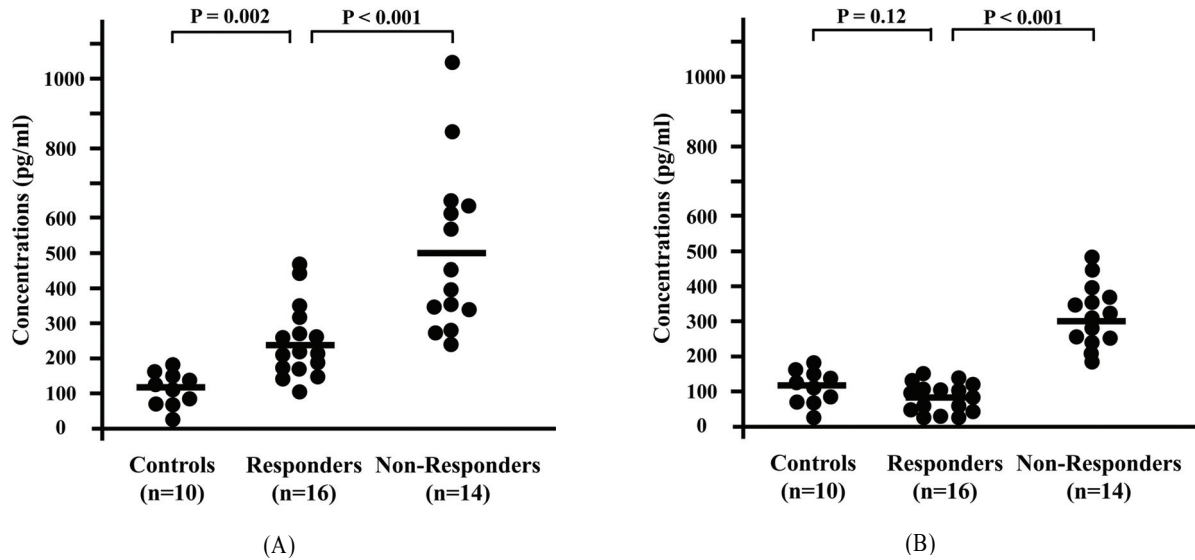


Figure 1. Aqueous levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) at the time of intravitreal injection of triamcinolone acetonide (A) and 3 months later (B). The horizontal bars indicate the mean values at each measurement.

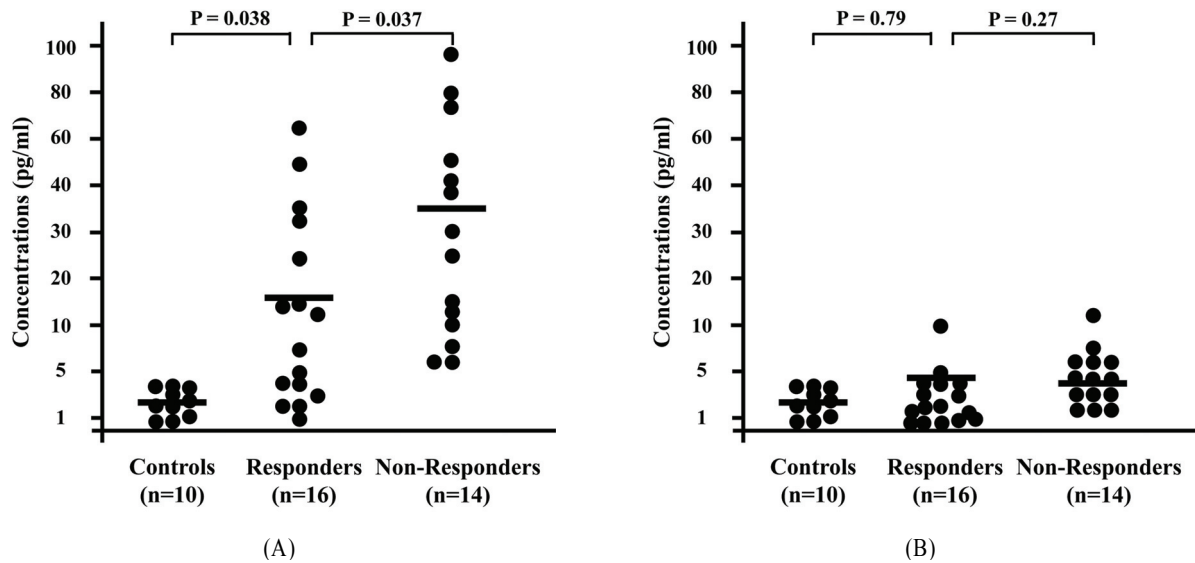


Figure 2. Aqueous levels of interleukin-6 at the time of intravitreal injection of triamcinolone acetonide (A) and 3 months later (B). The horizontal bars indicate the mean values at each measurement.

황반부종의 효과적인 치료로 생각되어 왔다.⁵⁻⁹ 그러나, 치료효과가 일시적이며 시술 후 지속되거나 재발하는 황반부종의 경우에는 반복된 주사가 필요하다.^{9,10} 저자들은 본 연구에서 무반응군이 IVTA 후 6개월째 더 나쁜 임상 경과를 보였고 허혈망막분지정맥폐쇄의 빈도가 유의하게 높았음을 알 수 있었다. 이러한 결과는 허혈망막분지정맥폐쇄와 관련된 황반부종이 단기적으로 좋은 경과를 보임에도 불구하고 장기적으로 치료효과가 좋지 않다고 한 다른 보고와 일치한다.¹⁰

VEGF와 IL-6의 안구 내 농도는 급성망막허혈의 범위에 비례하여 증가하고 조직손상을 야기한다.^{14,15}

저자들은 연구결과를 통해 IL-6가 급성 허혈반응과 관련된 황반부종의 발생에 기여할 것으로 생각되며 그에 비해 VEGF는 급성황반부종의 발생뿐만 아니라 지속 및 재발에 모두 관여할 것으로 생각한다. 따라서, 방수 내 VEGF의 농도가 현재 안구 내 병리적 상태를 나타내는 유용한 지표이면서 IVTA에 대한 치료 반응을 예측할 수 있는 유용한 인자라고 생각할 수 있다.

반복된 IVTA는 백내장과 안압상승 등의 시력에 중요한 합병증을 초래한다.^{11,12} 최근 유리체강내 항-VEGF 약제의 주사가 망막정맥폐쇄와 관련된 황반부종의 치료에 좋은 결과를 보였다는 보고들이 나오고 있

다.¹⁶⁻¹⁸ 본 연구 결과는 특히 IVTA에 반응이 없는 망막분지정맥폐쇄에 의한 지속되거나 재발한 황반부종에 항-VEGF 약제 주사가 치료에 도움을 줄 수 있을 것이라는 보고들을 뒷받침할 수 있을 것이다. 또한, 무반응군에서 광범위한 망막허혈이나 황반허혈에 의한 높은 VEGF 농도를 보이므로 허혈을 개선시킬 수 있는 레이저 치료 등이 추가적으로 도움을 줄 것으로 생각된다.

결론적으로 IVTA 후 지속되거나 재발하는 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에 IL-6 비의존적인 VEGF가 중요한 역할을 할 것이며 높은 방수내 VEGF 농도가 허혈망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종과 연관하여 IVTA 치료에 대한 좋지 않은 예후 인자가 될 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients of diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.
- 2) Cohen T, Nahari D, Cerem LW, et al. Interleukin-6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1996;271:736-41.
- 3) Maruo N, Morita I, Shirao M, Murota S. IL-6 increases endothelial permeability in vitro. *Endocrinology* 1992;131:710-4.
- 4) Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol* 2005;140:256-61.
- 5) Cekic O, Chang S, Tseng JJ, et al. Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:851-5.
- 6) Lee H, Shah GK. Intravitreal triamcinolone as primary treatment of cystoid macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:551-5.
- 7) Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu SA. Resolution of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetate treatment of patients with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:856-60.
- 8) Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetate. *Eye* 2005;19:65-71.
- 9) Krepler K, Ergun E, Sacu S, et al. Intravitreal triamcinolone acetate in patients with macular oedema due to branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:600-4.
- 10) Chen SD, Sundaram V, Lochihead J, Patel CK. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2006;141:876-83.
- 11) Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:587-611.
- 12) Thompson JT. Cataract formation and other complications of intravitreal triamcinolone for macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;141:629-37.
- 13) Chin HS, Kim TH, Moon YS, Oh JH. A convenient method to concentrate triamcinolone acetate for intravitreal injection. *Retina* 2005;25:1107-8.
- 14) Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538-44.
- 15) Ali MH, Schlidt SA, Chandel NS, et al. Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: role of ROS in signal transduction. *Am J Physiol* 1999;277:1057-65.
- 16) Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;143:601-6.
- 17) 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.
- 18) Ekdawi NS, Bakri SJ. Intravitreal triamcinolone and bevacizumab combination therapy for macular edema due to central retinal vein occlusion refractory to either treatment alone. *Eye* 2007;21:1128-30.

=ABSTRACT=

The Changes of Aqueous Vasopermeability Factors After Intravitreal Triamcinolone Injection for Branch Retinal Vein Occlusion

Seung Song, M.D.¹, Sung Pyo Park, M.D.², Jae Kyoung Ahn, M.D.¹

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Medical School and Hospital¹, Gwangju, Korea

Department of Ophthalmology, Hallym University Medical School², Choncheon, Korea

Purpose: To investigate the changes of aqueous vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin (IL)-6 in patients with acute macular edema secondary to recent-onset branch retinal vein occlusion (BRVO) after a single intravitreal injection of triamcinolone acetonide (IVTA)

Methods: Aqueous and plasma levels of VEGF and IL-6 were measured by ELISA in ten controls and thirty patients at the time of IVTA and 3 months afterward. We compared the aqueous levels of VEGF and IL-6 and the clinical course between responders and non-responders.

Results: The aqueous levels of VEGF and IL-6 were significantly higher in non-responders than in responders at baseline measurements (495 ± 259 pg/ml vs. 223 ± 110 pg/ml, $P < .001$; 36 ± 32 pg/ml vs. 16 ± 19 pg/ml, $P = .037$, respectively). The aqueous levels of VEGF were still higher in non-responders (303 ± 75 pg/ml) 3 months after IVTA, while the aqueous levels of VEGF in responders returned to normal (77 ± 23 pg/ml, $P < .001$). The aqueous levels of IL-6 normalized in all patients 3 months after IVTA. In non-responders, central foveal thickness was significantly higher, and foveal ischemia and a wide non-perfused area were more common.

Conclusions: Non-IL6-dependent VEGF may contribute to persistent or recurrent ischemic macular edema associated with BRVO after IVTA.

J Korean Ophthalmol Soc 2008;49(11):1765-1770

Key Words: Branch retinal vein occlusion, Interleukin-6, Intravitreal triamcinolone injection, Ischemic macular edema, Vascular endothelial growth factor

Address reprint requests to **Jae Kyoung Ahn, M.D.**

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Medical School and Hospital

#8 Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea

Tel: 82-62-220-6745, Fax: 82-62-227-1642, E-mail: jkahn@jnu.ac.kr