

망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 유리체내 베바시주맙 및 후테논낭하 트리암시놀론 병합요법

조아란¹ · 최경식¹ · 이미리² · 이성진¹

순천향대학교 의과대학 안과학교실¹, 명안과²

목적: 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 유리체내 베바시주맙과 후테논낭하 트리암시놀론 병합 주입술과 유리체내 베바시주맙 단독 주입술 사이의 임상적 결과를 비교하였다.

대상과 방법: 망막분지정맥폐쇄와 동반된 황반부종이 있는 환자를 대상으로 30안씩 유리체내 베바시주맙 단독 주입술(단독군) 또는 유리체내 베바시주맙과 후테논낭하 트리암시놀론 병합주입술(병합군)을 시행 후 두 군 모두 황반부종이 정상범위가 될 때까지 한달 간격으로 유리체내 베바시주맙 주입술을 시행하였다. 술 전과 후 최대교정시력, 중심황반두께를 측정하였다.

결과: 투여한 주사 횟수는 단독군에서 유의하게 많았으며 술 후 6개월 동안 평균 중심황반두께 및 시력은 두 군 모두 지속적으로 호전되었고 병합군에서 유의하게 호전되었다. 술 후 6개월 이내에 중심황반두께가 다시 증가한 경우는 단독군이 유의하게 많았다.

결론: 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 유리체내 베바시주맙과 후테논낭하 트리암시놀론 병합주입술은 단독요법에 비해 초기에 빠른 시력호전과 중심황반두께 감소를 보였으며, 황반부종의 재발빈도를 줄일 수 있었다.

〈대한안과학회지 2012;53(2):276-282〉

망막분지정맥폐쇄는 망막동맥과 망막정맥이 교차하는 부위에서 두꺼워진 망막동맥이 망막정맥을 눌러서 발생되며, 당뇨망막병증 다음으로 실명의 위험이 높은 망막혈관 질환이다.¹ 망막분지정맥폐쇄는 망막출혈, 유리체출혈, 견인망막박리 및 황반부종 등을 유발하며, 이중 황반부종이 시력저하를 일으키는 가장 흔한 원인이다.²

망막은 다른 조직과는 달리 측부혈관이 잘 발달되어 있지 않으므로 정맥이 폐쇄되면 혈류가 정체되고, 혈관내압이 상승하면서 혈관내피세포가 손상되는데,³ 이것이 내측 혈액 망막장벽을 파괴시켜 체액과 혈장성분이 망막양층, 특히 외망상층과 내과립층으로 누출되게 한다.²

지금까지 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 시력향상과 해부학적 형태를 회복시키기 위해 사용된 치료 방법에는 격자레이저안저광응고술, 유리체절제술 및 유리체내 또는 테논낭하 트리암시놀론 주입술 등이 있다. 다기관 전향적 연구인 The Branch Vein Occlusion Study (BVOS)에 의하면 격자광응고술은 60%에서 시력호전을 보였으나

광범위한 경우에는 큰 효과가 없었으며, 망막출혈과 같은 매체혼탁이나 맥락막신생혈관, 황반아래섬유화와 같은 합병증의 위험성이 있다.^{2,4-6} 유리체내 트리암시놀론 주사도 시력호전에 효과적이었지만^{7,8} 백내장과 안압상승 합병증이 발생할 수 있다는 단점이 있다.^{9,10} 테논낭하 트리암시놀론은 백내장과 안압상승의 합병증이 적기 때문에 단독으로 사용되기도 하지만, 유리체내 주사보다는 효과가 적은 것으로 알려졌다.¹¹

최근에 시행되고 있는 유리체내 항혈관내피성장인자항체 주입술은 망막정맥폐쇄와 당뇨망막병증에서 혈관 투과성을 감소시켜 황반부종을 호전시키는 효과가 있다.^{12,13} 그러나 작용기간이 짧아서 주사 한 번으로 황반부종을 완전히 호전시키기에는 부족하며, 호전된 후에 약물작용이 끝나면 폐쇄된 정맥 순환이 완전히 보상되지 않을 경우 황반부종이 재발할 수 있다.

저자들은 항혈관내피세포성장인자인 베바시주맙 유리체내 주사와 함께 반감기가 긴 트리암시놀론을 테논낭하로 주사한다면 이러한 단점들을 보강할 수 있으며, 효과적인 면에서도 상승작용이 있을 것으로 기대하였다. 그러므로 본 연구는 후테논낭하 트리암시놀론 주입술을 유리체내 베바시주맙 주입술과 병합하여 유리체내 베바시주맙 단독요법과 비교했을 때 효과, 지속기간 및 안정성에 대해 알아보고자 한 것이다.

■ 접수 일: 2011년 8월 12일 ■ 심사통과일: 2011년 10월 17일
■ 게재허가일: 2012년 1월 19일

■ 책임저자: 이 성 진
서울시 용산구 대사관로 59
순천향대학병원 안과
Tel: 02-709-9354, Fax: 02-798-7797
E-mail: wismile@unitel.co.kr

대상과 방법

2007년 1월부터 2010년 9월까지 본원에서 망막분지정맥폐쇄와 동반된 황반부종으로 유리체내 베바시주맵 주입술 단독요법 또는 유리체내 베바시주맵과 후테논낭하 트리암시놀론 주입술의 병합요법을 무작위로 받고 6개월 이상 경과관찰이 가능했던 환자들을 대상으로 의무기록을 통한 후향적 비교 조사를 시행하였다. 환자들에게 추가 후테논낭하 트리암시놀론 주입술에 대해 충분히 설명한 후 동의서를 받았다. 시력평가가 어려운 각막혼탁, 백내장, 유리체출혈 등의 매체 혼탁과, 주사와 관련된 합병증을 평가하기 어려운 녹내장이나 다른 망막질환이 동반된 경우, 이전에 국소 혹은 격자 레이저 광응고술을 시행 받았거나, 시술 전 6개월 이내에 다른 안과 수술 병력이 있는 환자들은 대상에서 제외하였다. 또한 빛간섭단층촬영(Stratus OCT3, software version 4.0.1; Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA, USA) 상 경계 설정의 오류가 보이는 경우도 대상에서 제외하였다. 시력측정은 진용한시력표를 이용했으며, logMAR 시력으로 변환하였다.

형광안저혈관조영술(Heidelberg retina angiograph 2, HRA2, Heidelberg engineering, Inc., Heidelberg, Germany)을 통하여 망막분지정맥폐쇄의 허혈성과 비허혈성을 구분하고 황반부 모세혈관망의 손상을 평가하였다. 허혈성과 비허혈성의 구분은 모세혈관 비관류지역이 폐쇄된 혈관이 순환하였던 지역의 1/3 이상일 때를 허혈성으로 구분하였다.¹⁴

황반부종은 안저검사에서 황반의 낭포성 변화 혹은 확산부종이 있으며, 형광안저혈관조영술에서 황반 중심 1/2 유두 지름 내에 형광 누출을 보이고, 빛간섭단층촬영에서 중심황반두께가 300 μ m 이상으로 증가된 경우로 정하였다. 첫 번째 군은 유리체내 베바시주맵 주입술을 시행한 군(단독군)으로 주입술 후 경과를 관찰하다가 빛간섭단층촬영에서 황반부종이 지속되거나 증가할 경우 한 달 간격으로 최

대 3회까지 재주입술을 시행하였다. 두 번째 군은 유리체내 베바시주맵 주사와 후테논낭하 트리암시놀론 주입술을 병행한 군(병합군)으로 빛간섭단층촬영에서 황반부종이 지속되거나 증가한 경우 두 번째 주사부터는 유리체내 베바시주맵 주사만 한 달 간격으로 최대 3회까지 시행하였다. 0.5% 프로파라케인 점안제(Alcaine®, Alcon-Couvreur, Puurs, Belgium)로 국소마취를 시행한 다음, 5% 포비돈(povidone iodine)을 결막낭에 점안하고, 결막과 각막을 평형염액으로 세척한 후, 유수정체안에서는 각막 윤부에서 상이측 방향 3.5 mm, 무수정체나 인공수정체안에서는 3.0 mm 떨어진 부위에 30게이지 바늘을 이용하여 베바시주맵 1.25 mg/ 0.05 mL를 유리체내로 주입하였다. 후테논낭하 트리암시놀론 주입술을 병용할 경우 환자를 하비측으로 보게 한 다음, 상이측 구결막에 공막이 노출되도록 작은 절개를 가하고, 1 ml 주사기와 끝이 뭉툭하며 구부러진 27 게이지 주사침을 테논낭 아래로 넣어 트리암시놀론 40 mg/1.0 ml를 천천히 주입하였다.

모든 대상자는 술 전, 술 후 1일, 2주, 1개월, 3개월, 6개월에 경과 관찰을 시행하였고, 술 전, 술 후 1개월, 3개월, 6개월에 각각 최대교정시력(logMAR), 중심황반두께, 안압 및 합병증 발생 여부를 조사하여, 두 군 간의 효과를 비교하였다.

분석은 SPSS 14.0 (SPSS Inc, Chicago, USA)의 paired *t*-test와 independent *t*-test를 이용하였고, *p* 값이 0.05 이하인 경우 통계학적으로 의미가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

대상 환자 60명 60안 중 30안은 단독군이며, 30안은 병합군이었다. 단독군은 남자가 17명, 여자가 13명이었으며, 환자의 평균 나이는 62.4 \pm 10.9세이고 병합군은 남자가 12명, 여자가 18명이었고, 평균 나이는 61.3 \pm 13.7세이었다. 단독군은 허혈성 망막분지정맥폐쇄가 12안, 비허혈성

Table 1. Baseline profiles of BRVO patients treated by intravitreal bevacizumab or bevacizumab with posterior sub-Tenon triamcinolone

	Single group (n = 30)*	Combined group (n = 30)	<i>p</i> -value
Age (mean \pm SD, yr)	62.37 \pm 10.88	61.33 \pm 13.71	0.748
Gender (M:F)	17:13	12:18	0.310
Ischemic type/perfusion type	12/18	11/19	0.899
Baseline BCVA (mean \pm SD, log MAR)	0.71 \pm 0.63	0.67 \pm 0.42	0.745
Baseline CMT (mean \pm SD, μ m)	484.13 \pm 77.39	492.97 \pm 92.10	0.689
Number of injection (mean \pm SD)	2.77 \pm 0.50	2.00 \pm 0.59	<0.001
Recurrent ME at 6 mon (n, %)	19/30 (63.33%)	6/30 (20%)	0.010

BCVA = best corrected visual acuity; CMT = central macular thickness; ME = macular edema.

*Intravitreal bevacizumab.

망막분지정맥폐쇄가 18안이었고, 병합군은 허혈성 망막분지정맥폐쇄가 11안, 비허혈성 망막분지정맥폐쇄가 19안으로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 빛간섭단층촬영에서 황반부종이 지속되거나 증가한 경우, 두 번째 주사부터는 유리체내 배바시주입만 한 달 간격으로 주입하였다.

빛간섭단층촬영에서 황반부종이 호전되면 주사를 멈췄다. 단독군의 평균 주입 횟수는 2.8 ± 0.5 회, 병합군의 주입 횟수는 2.0 ± 0.6 회로 병합군에서 주사 횟수가 유의하게 더 적었다($p < 0.001$)(Table 1). 단독군의 술 전 최대교정시력(logMAR)은 평균 0.71 ± 0.63 이었으며, 술 후 1개월에 0.52 ± 0.54 , 술 후 3개월에 0.41 ± 0.46 , 술 후 6개월에 0.35 ± 0.44 으로 술 전에 비해 술 후 1개월째부터 유의한 호전이 있었다($p < 0.001$)(Table 2, Fig. 1). 술 전 중심황반두께는 평균 $484.1 \pm 77.4 \mu\text{m}$ 였으며, 술 후 1개월에 $328.7 \pm 79.1 \mu\text{m}$, 술 후 3개월에 $302.9 \pm 77.7 \mu\text{m}$, 술 후 6개월에 $298.9 \pm 70.2 \mu\text{m}$ 로 술 전보다 술 후 1개월째부터 통계적으로 유의하게 감소하였고, 6개월까지 유지되었다(p

< 0.001)(Table 2, Fig. 2). 병합군의 술 전 최대교정시력은 평균 0.67 ± 0.42 이었으며, 술 후 1개월에 0.28 ± 0.22 , 술 후 3개월에 0.22 ± 0.25 , 술 후 6개월에 0.08 ± 0.11 로 술 전에 비해 술 후 1개월째부터 유의한 호전이 있었으며, 6개월까지 유지되었다($p < 0.001$)(Table 2, Fig. 1). 술 전 중심황반두께는 $493.0 \pm 92.1 \mu\text{m}$ 였으며, 술 후 1개월에 $284.8 \pm 69.9 \mu\text{m}$, 술 후 3개월에 $249.6 \pm 63.8 \mu\text{m}$, 술 후 6개월에 $233.0 \pm 14.7 \mu\text{m}$ 로 술 전보다 술 후 1개월째부터 유의하게 감소하였고, 6개월까지 유지되었다($p < 0.001$)(Table 2, Fig. 2). 단독군에서 술 후 6개월에 술 후 3개월째 보다 최대교정시력이 감소한 경우는 3안(10.0%), 병합군에서는 2안(6.7%)으로 유의한 차이는 보이지 않았지만($p = 0.65$), 술 후 6개월에 술 후 3개월째보다 중심황반두께가 증가한 경우가 단독군에서는 19안(63.3%), 병합군에서

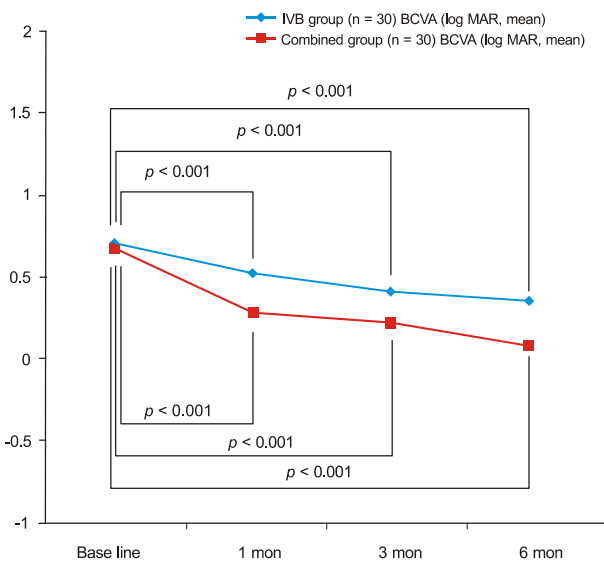


Figure 1. The changed of mean visual acuity (log MAR) of bevacizumab group and combined group in patients with macular edema associated with branch retinal vein occlusion.

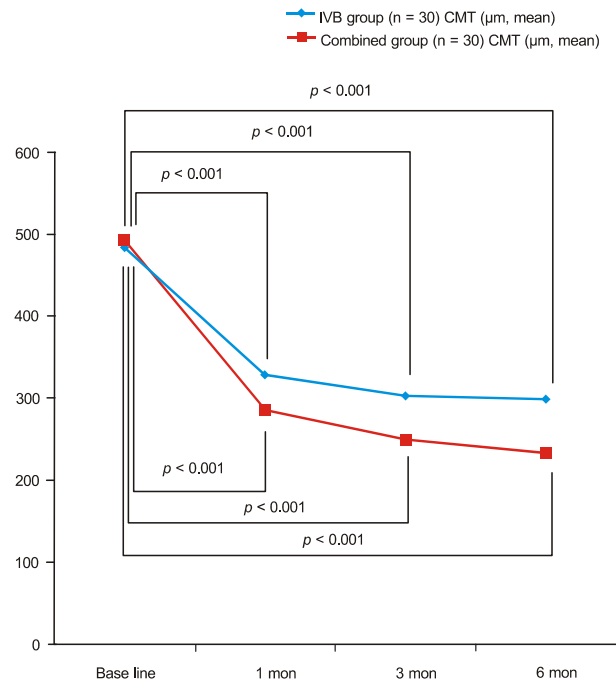


Figure 2. The changes of central macular thickness of triamcinolone group and bevacizumab group in patients with macular edema associated with branch retinal vein occlusion.

Table 2. Change of visual acuity and central macular thickness

	BCVA (log MAR)			CMT (μm)		
	Single group* (n = 30)	Combined group (n = 30)	p-value	Single group* (n = 30)	Combined group (n = 30)	p-value
Base line	0.71 ± 0.63	0.67 ± 0.42	0.745	484.13 ± 77.39	492.97 ± 92.10	0.689
1 mon	0.52 ± 0.54	0.28 ± 0.22	0.025	328.73 ± 79.14	284.83 ± 69.92	0.026
3 mon	0.41 ± 0.46	0.22 ± 0.25	0.060	302.93 ± 77.66	249.60 ± 63.78	0.005
6 mon	0.35 ± 0.44	0.08 ± 0.11	0.002	298.87 ± 70.23	233.00 ± 14.68	<0.001

Values are presented as mean ± SD.

BCVA = best corrected visual acuity; CMT = central macular thickness.

*Intravitreal bevacizumab.

는 6안(20.0%)으로 단독군에서 유의하게 증가하였다($p < 0.001$).

두 군 모두 술 전에 비해 술 후 중심황반두께도 지속적인 감소를 보였으며, 술 전 중심황반두께는 단독군은 $484.1 \pm 77.4 \mu\text{m}$, 병합군은 $493.0 \pm 92.1 \mu\text{m}$ 로 차이는 두 군 간에 유의하지 않았으나($p=0.689$) 술 후 1개월에 단독군은 $328.7 \pm 79.1 \mu\text{m}$, 병합군은 $284.8 \pm 69.9 \mu\text{m}$ ($p=0.026$), 술 후 3개월에 단독군은 $302.9 \pm 77.7 \mu\text{m}$, 병합군은 $249.6 \pm 63.8 \mu\text{m}$ ($p=0.005$), 술 후 6개월에 단독군은 $298.9 \pm 70.2 \mu\text{m}$, 병합군은 $233.0 \pm 14.7 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$)로 치료를 시작한 이후에는 지속적으로 단독군에 비해 병합군의 중심황반두께의 호전정도가 컸으며 유의한 차이를 보였다(Table 2, Fig. 2).

또한 두 군 모두 술 전에 비해 술 후 최대교정시력은 지속적인 호전양상을 보였으며, 특히 술 후 1개월째 호전 폭이 가장 컸다. 두 군 간의 최대교정시력을 비교하면 술 전 단독군은 평균 0.71 ± 0.63 , 병합군은 평균 0.67 ± 0.42 로 차이는 두 군 간에 유의하지 않았으나($p=0.745$) 술 후 1개월에 단독군은 0.52 ± 0.54 , 병합군은 0.28 ± 0.22 ($p=0.025$), 술 후 3개월에 단독군은 0.41 ± 0.46 , 병합군은 0.22 ± 0.25 ($p=0.060$), 술 후 6개월에 단독군은 0.35 ± 0.44 , 병합군은 0.08 ± 0.11 ($p=0.002$)로 술 후 1개월과 술 후 6개월째에는 유의하게 병합군이 좋은 시력을 보였고, 술 후 3개월째에는 유사하였다(Table 2, Fig. 1).

중심황반두께의 감소와 시력 호전은 술 후 6개월까지 유지되었다. 최종적으로 술 전에 비해 술 후 6개월에 단독군의 경우 중심황반두께가 $484.1 \pm 77.4 \mu\text{m}$ 에서 $298.9 \pm 70.2 \mu\text{m}$ 로, 병합군은 $493.0 \pm 92.1 \mu\text{m}$ 에서 $233.0 \pm 14.7 \mu\text{m}$ 로 감소하여 단독군은 평균 $185.3 \pm 63.5 \mu\text{m}$, 병합군은 $260.0 \pm 74.6 \mu\text{m}$ 감소하였다($p < 0.001$). 최대교정시력(logMAR)은 단독군이 술 전 0.71 ± 0.63 에서 술 후 6개월에 0.35 ± 0.44 로, 병합군이 술 전 0.67 ± 0.42 에서 0.08 ± 0.11 로 모두 유의한 시력호전을 보였으며, 병합군에서 더 많은 호전이 있었다($p=0.027$).

관찰기간 동안 일시적 안압상승이 각각 3안에서 있었으나 약물치료로 호전되었으며, 임상적으로 유의한 백내장의 악화, 망막박리, 유리체출혈, 눈속염증 등은 6개월 관찰기간 동안 두 군 모두에서 발생하지 않았다.

고 찰

망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종의 정확한 기전은 밝혀져 있지 않지만 초기에는 허혈로 인해 신경조직이 손상되어 세포 내외에 고장성 환경이 형성되어 부종이 발생하

고, 만성적으로 정맥압의 상승이 혈관내피세포를 손상시켜 혈액망막장벽이 파괴되어 혈장 단백질이 누출되어 망막의 외망상층, 내과립층 등에 부종이 발생한다고 알려져 있다.¹⁵

최근 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 많이 사용된 치료법은 항혈관내피성장인자 항체인 베바시주맙의 눈 속 주입술인데, 2007년 최초 기술된 이후¹⁶ 지난 4년간 여러 연구에서 현저한 시력향상과 함께 중심황반두께는 감소하여 해부학적, 기능적 호전은 근접하면서 안압 상승, 백내장 발생 및 그 외 큰 합병증 없이 만족할만한 결과를 얻었다.¹⁷⁻²² 망막정맥폐쇄에 따른 망막의 저산소증에 의한 혈관내피성장인자의 증가가 황반부종의 주요 매개체인데, 베바시주맙이 항혈관내피성장인자 항체로 작용하여 혈액망막장벽을 안정화시켜 황반부종을 감소시키는 것으로 설명된다.²³ 유리체내 트리암시놀론 주입술과 효과는 유사하지만 유리체절제술을 받지 않은 눈에서의 반감기가 트리암시놀론은 18.6일에 비교하여 베바시주맙은 9.8일로 짧아 재발률이 높고, 재발기간이 짧으며, 재주입 횟수가 많아진다는 단점이 있다.²⁴

한편 유리체내 트리암시놀론 주입술에 대해서 2002년 이후 많은 연구가 이루어졌으며,²⁵ 황반부종을 효과적으로 줄여주는 것으로 보고되었다.²⁵⁻²⁷ 트리암시놀론은 항염증 작용, 혈관 증식을 억제하는 작용, 혈관 투과성을 감소시키는 작용을 갖고 있어 포도막염에 의한 낭포황반부종, 안내수술후 낭포황반부종 등에 눈주위주사로, 증식성유리체망막병증의 예방과 치료, 맥락막이나 망막의 신생혈관에 유리체내 주사로 사용되는 등 여러 망막 질환에서 사용되며²⁸⁻³⁵ 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종의 치료에도 유용하게 쓰인다. 부신피질 스테로이드의 황반부종 치료의 작용기전은 phospholipase 효소를 차단하여 arachidonic acid pathway와 혈관내피성장인자의 생성을 억제하고 혈액-망막 장벽을 안정화 시키는 것이 그 기전으로 생각된다.^{25,36,37} 그러나 유리체내로 주입했을 때 스테로이드에 민감한 눈에서는 녹내장이 유발될 수 있으며, 백내장도 많이 생긴다.^{9,10,38}

특히 트리암시놀론의 유리체강 속 반감기는 18.6일에 불과하며, 유효 농도의 지속시간이 3개월 정도여서,³⁹ 부종의 재발이 문제점으로 지적되었다.⁴⁰ 재발하는 황반부종에서 트리암시놀론을 반복하여 주사할 수 있으나 유리체 출혈, 망막 박리,⁴¹ 세균성 안내염,⁴² 안압 상승, 백내장 진행 등 합병증의 위험이 증가한다.^{9,10} 후대논항하 주입술과 비교하여 안압상승면에서 차이가 없다는 보고도 있으나⁴³ 다른 보고에서는 40%에서 이차적 안압상승이 나타났으며 주사 일주일 후에 7.8%, 3달 후에 23.8%에서 지속적으로 21 mmHg 이상 상승하였고 그중 1%는 녹내장 수술이 필요하

였다.³⁸

이에 비해 트리암시놀론 후테논낭하 주입술은 트리암시놀론이 일정한 양과 속도로 공막을 가로질러 망막으로 이동하는 특성을 이용하며,⁴⁴ 유리체내 주입술에 비해 안내염, 유리체출혈, 망막박리, 안압 상승과 같은 합병증이 거의 없다는 장점이 있다.⁴⁵⁻⁴⁸ 재발하는 황반부종에서는 유리체내 트리암시놀론을 반복적으로 주입할수록 합병증의 위험이 따르기 때문에 후테논낭하 트리암시놀론 주입술이 상대적으로 안전할 것으로 생각된다. 그러나 임상적인 효과에 있어서는 유리체내 주입술과 비교하여 같거나⁴⁷ 조금 떨어진다는 결과들이 있는데,^{45,46} 단독요법으로는 모자란 효과에 대해 병합요법을 시행하면 합병증을 줄이면서 상승효과를 기대할 수 있다. 당뇨황반부종에서 유리체내 베바시주맵과 후테논낭하 트리암시놀론 주입술의 병합요법을 각각의 단독요법과 비교한 연구결과를 보면 병합요법이 단독요법에 비해 초기 1개월에 시력의 호전이나 중심황반두께의 감소에 더 효과적이었으며, 또한 트리암시놀론의 후테논낭하 주입술은 유리체내 주입술보다 안전하므로 임상적으로 쉽게 적용할 수 있었다.⁴⁹

Chen et al⁵⁰은 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 치료에 대한 연구에서 유리체내 트리암시놀론 또는 베바시주맵을 한 번씩 주사한 두 군에서 대조군에 비해 8주까지 단기간 동안 모두 황반부종의 해부학적 호전과 유의한 기능적 호전이 있었고, 두 군간의 유의한 차이는 없었지만 트리암시놀론 주사군의 32%에서 안압상승, 28%에서 백내장이 발생하였지만 베바시주맵 주사군에서는 부작용이 관찰되지 않았다고 보고하였다. 또한 Kim et al²⁰은 트리암시놀론 또는 베바시주맵을 주사한 두 군을 6개월 이상 경과관찰했을 때 두 군 모두 술 후 6개월에 모든 대상안에서 황반부종이 감소하고 대부분의 경우 시력이 호전되었으며, 두 군간의 술 전, 술 후 6개월 최대교정시력, 중심황반두께의 변화 정도는 두 군 간 유의한 차이가 없었고, 트리암시놀론 군 33안 중 4안에서 안압상승이 발생하였다고 하였다. 또한 경과관찰 기간 중 황반부종이 지속되거나 재발하여 재주입이 필요했던 비율이 베바시주맵군은 75.8%, 트리암시놀론군은 18.2%로 베바시주맵이 더 많은 재주입을 필요로 하여 이에 따른 잠재적인 합병증 발생위험이 있다고 하였다. 하지만 본 연구결과에 따르면 1회 후테논낭하 트리암시놀론의 병합요법을 통해 유리체내 베바시주맵 주입횟수를 줄일 수 있어 재주입에 따른 합병증 발생확률을 낮출 수 있을 것으로 생각할 수 있다.

본 연구를 통해 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종의 치료에 있어서 유리체내 베바시주맵과 후테논낭하 트리암시놀론 주입술 병합요법과 유리체내 베바시주맵 단독 주입요

법 모두 술 후 시력의 호전이나 중심황반두께 감소에 효과적이었음을 알게 되었다. 특히 병합요법에서 황반부종 감소의 효과가 6개월에도 지속되었으며, 평균 주사횟수도 적었다. 이것은 후테논낭하 트리암시놀론 주입술이 유리체내 베바시주맵 주입술의 효과에 추가적인 상승효과를 가져올 수 있다는 것과 후테논낭하에 남아있는 트리암시놀론이 6개월 정도까지 지속적으로 추가 효과를 보일 수 있음을 의미하는 것이다. 또한 병합요법은 단독요법에 비해 술 후 1개월째 최대교정시력과 중심황반두께가 유의하게 호전된 후 3개월째에는 두 군 간 유의한 차이가 없었지만 최종적으로 6개월 동안 관찰했을 때 병합군에서 재주입 횟수가 적고 재발도 유의하게 적었던 것은 초기에 빠른 시력 회복과 적은 재주입 횟수로 효용성이 더 높다고 볼 수 있겠다.

하지만 본 연구의 제한된 환자수와 단일 제제에 의한 효과는 첫 번째 주사 결과로만 비교할 수 없기 때문에 장기간 관찰하며 추가로 후테논낭하 트리암시놀론 주입술을 시행했을 때의 치료효과 및 안정성에 대한 장기간의 경과관찰 및 다수의 환자에 대한 장기간 임상연구가 필요할 것으로 보인다.

결론적으로 망막분지정맥에 의한 황반부종에서 유리체내 베바시주맵과 후테논낭하 트리암시놀론 주입술을 병행하는 것은 유리체내 베바시주맵의 상승작용을 할 뿐 아니라 단기 효과를 보장하여 재발률을 낮추어 줄 수 있으며, 유리체내 트리암시놀론 주입술에서 발생할 수 있는 합병증을 피할 수 있는 방법이라고 생각한다.

참고문헌

- 1) Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossing in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990;109:298-302.
- 2) Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
- 3) Wallow IH, Danis RP, Bindley C, Neider M. Cystoid macular degeneration in experimental branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1988;95:1371-9.
- 4) Battaglia Parodi M, Saviano S, Ravalico G. Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:1024-7.
- 5) Lewis H, Schachat AP, Haimann MH, et al. Choroidal neovascularization after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1990;97:503-10.
- 6) Han DP, Mieler WF, Burton TC. Submacular fibrosis after photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1992;113:513-21.
- 7) Cheng KC, Wu WC. Intravitreal triamcinolone acetonide for patients with macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Kaohsiung J Med Sci* 2006;22:321-30.

- 8) Cakir M, Dogan M, Bayraktar Z, et al. Efficacy of intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion in eyes with or without grid laser photocoagulation. *Retina* 2008;28:465-72.
- 9) Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;341:309-15.
- 10) Cekiç 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.
- 11) Lee YJ, Choi KS, Lee SJ. Treatment of diabetic macular edema: a comparative study. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:849-59.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Choi CU, Seo SW, Yang YS. Different effect of IVTA in the management of macular edema secondary to perfusion and ischemic type BRVO. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:49-54.
- 15) Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008;33:111-31.
- 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) Gündüz K, Bakri SJ. Intravitreal bevacizumab for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2008;22:1168-71.
- 18) Jaissle GB, Leitritz M, Gelissen F, et al. One-year results after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:27-33.
- 19) Hou J, Tao Y, Jiang YR, et al. Intravitreal bevacizumab versus triamcinolone acetonide for macular edema due to branch retinal vein occlusion: a matched study. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:2695-9.
- 20) Kim HS, Moon S, Kang J, Yoon H. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:1071-6.
- 21) Ehrlich R, Ciulla TA, Moss AM, Harris A. Combined treatment of intravitreal bevacizumab and intravitreal triamcinolone in patients with retinal vein occlusion: 6 months of follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:375-80.
- 22) Kim JY, Park SP. Comparison between intravitreal bevacizumab and triamcinolone for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Korean J Ophthalmology* 2009;23:259-65.
- 23) Viores SA, Youssri AI, Luna JD, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease. *Histol Histopathol* 1997;12:99-109.
- 24) Byun YJ, Roh MI, Lee SC, Koh HJ. Intravitreal triamcinolone acetonide versus bevacizumab therapy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:963-71.
- 25) Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002;86:247-8.
- 26) Ip MS, Kumar KS. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for macular edema from central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1217-9.
- 27) Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Experiment Ophthalmol* 2002;240:782-3.
- 28) Stern AL, Taylor DM, Dalburg LA, Cosentino RT. Pseudophakic cystoid maculopathy: a study of 50 cases. *Ophthalmology* 1981;88:942-6.
- 29) Suckling RD, Maslin KF. Pseudophakic cystoid macular oedema and its treatment with local steroids. *Aust N Z J Ophthalmol* 1988;16:353-9.
- 30) Tano Y, Chandler D, Machemer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1980;90:810-6.
- 31) Jonas JB, Hayler JK, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1064-7.
- 32) Antoszyk AN, Gottlieb JL, Machemer R, Hatchell DL. The effects of intravitreal triamcinolone acetonide on experimental pre-retinal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:34-40.
- 33) Danis RP, Bingham DP, Yang Y, Ladd B. Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmology* 1996;103:2099-104.
- 34) Challa JK, Gillies MC, Penfold PL, et al. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998;26:277-81.
- 35) Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:244-50.
- 36) Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, et al. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1155-9.
- 37) Bashshur ZF, Ma'luf RN, Allam S, et al. Intravitreal triamcinolone for the management of macular edema due to nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1137-40.
- 38) Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 2005;112:593-8.
- 39) Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-6.
- 40) Lee J, Lee JH. The effect of intravitreal triamcinolone acetonide on cystoid macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:413-8.
- 41) Androudi S, Letko E, Meniconi M, et al. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for uveitic macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2005;13:205-12.
- 42) Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1663-4.
- 43) Cardillo JA, Melo LA Jr, Costa RA, et al. Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*

- 2005;112:1557-63
- 44) Lee SJ, Kim ES, Geroski DH, et al. Pharmacokinetics of intra-ocular drug delivery of Oregon Green 488-labeled triamcinolone by subtenon injection using ocular fluorophotometry in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4506-14.
- 45) Cellini M, Pazzaglia A, Zamparini E, et al. Intravitreal vs. subtenon triamcinolone acetonide for the treatment of diabetic cystoid macular edema. *BMC Ophthalmol* 2008;8:5.
- 46) Kwon SJ, Shin JP, Kim SY. Intravitreal versus subtenon injections of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:81-90.
- 47) Choi YJ, Oh IK, Oh JR, Huh K. Intravitreal versus posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmology* 2006;20:205-9.
- 48) Ozkiris A, Erkiliç K. Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Can J Ophthalmol* 2005;40:63-8.
- 49) Kim HD, Choi KS, Lee SJ. Combined therapy of intravitreal bevacizumab and posterior subtenon triamcinolone acetonide injection in diabetic macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1652-6.
- 50) Chen CH, Chen YH, Wu PC, et al. Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular edema in treatment-naïve cases with a single intravitreal triamcinolone or bevacizumab injection. *Chang Gung Med J* 2010;33:424-35.

=ABSTRACT=

Combined Therapy of Intravitreal Bevacizumab and Posterior Subtenon Triamcinolone Injection in Macular Edema with Branch Retinal Vein Occlusion

Aran Cho, MD¹, Kyung Seek Choi, MD, PhD¹, Mi Ri Rhee, MD², Sung Jin Lee, MD, PhD¹

*Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University College of Medicine¹, Seoul, Korea
Myeong Eye Clinic², Seoul, Korea*

Purpose: To compare the clinical outcomes of intravitreal bevacizumab with and without posterior subtenon triamcinolone acetonide injections for macular edema with branch retinal vein occlusion.

Methods: Intravitreal bevacizumab injection (single group) or intravitreal bevacizumab injection with posterior subtenon triamcinolone acetonide injection (combined group) were performed in 30 eyes each, and intravitreal bevacizumab injection was given once a month in both groups until macular edema was in the normal range. A best corrected visual acuity and central macular thickness were measured pre- and post- injection.

Results: The required number of injections to achieve improved macular edema in the normal range was 2.8 ± 0.5 times in the single group and 2.0 ± 0.6 times in the combined group. Six months after injection, average central macular thickness decreased to $185.3 \pm 63.5 \mu\text{m}$ in the single group and to $260.0 \pm 74.6 \mu\text{m}$ in the combined group. The best corrected visual acuity (log MAR) improved from 0.71 ± 0.63 to 0.35 ± 0.44 in the single group and from 0.67 ± 0.42 to 0.08 ± 0.11 in the combined group. The number of cases in which the central macular thickness increased again within 6 months after the injections was 19 eyes in the single group and 6 eyes in the combined group.

Conclusions: In macular edema with branch retinal vein occlusion, early rapid recovery of visual acuity and decrease of central macular thickness were observed due to the synergistic effect of bevacizumab and triamcinolone acetonide in combined therapy, and the recurrence frequency of macular edema was reduced by the long-term effect instilled by the long half-life of triamcinolone acetonide.

J Korean Ophthalmol Soc 2012;53(2):276-282

Key Words: Bevacizumab, Branch retinal occlusion, Combined therapy, Macular edema, Triamcinolone

Address reprint requests to **Sung Jin Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University Hospital
#59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea
Tel: 82-2-709-9354, Fax: 82-2-798-7797, E-mail: wismile@unitel.co.kr