

망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 유리체강내 덱사메타손삽입물 치료의 1년 효과

One-year Outcome of Intravitreal Dexamethasone Implant for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion

김태훈¹ · 윤창기¹ · 이지은² · 이주은³ · 정인영⁴ · 사공민⁵ · 김건형⁶ · 김현웅¹

Tae Hoon Kim, MD¹, Chang Ki Yoon, MD¹, Ji Eun Lee, MD, PhD², Joo Eun Lee, MD, PhD³,
In Young Chung, MD, PhD⁴, Min Sagong, MD, PhD⁵, Kun Hyung Kim, MD⁶, Hyun Woong Kim, MD, PhD¹

인제대학교 의과대학 부산백병원 안과학교실¹, 부산대학교 의과대학 안과학교실², 인제대학교 의과대학 해운대백병원 안과학교실³,
경상대학교 의학전문대학원 안과학교실⁴, 영남대학교 의과대학 안과학교실⁵,
인제대학교 의과대학 직업환경의학학교실 및 환경·산업의학연구소⁶

Department of Ophthalmology, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine¹, Busan, Korea

Department of Ophthalmology, Pusan National University School of Medicine², Yangsan, Korea

Department of Ophthalmology, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine³, Busan, Korea

Department of Ophthalmology, Gyeongsang National University School of Medicine⁴, Jinju, Korea

Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine⁵, Daegu, Korea

Institute of Environmental and Occupational Medicine, Department of Occupational and Environmental Medicine, Inje University College of Medicine⁶, Busan, Korea

Purpose: In the present study, 1-year outcome of intravitreal dexamethasone implant in macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO) was evaluated.

Methods: The medical records of 22 patients (22 eyes) with macular edema secondary to CRVO were reviewed retrospectively. All patients were treated with intravitreal dexamethasone implant more than twice a year and followed up at least for 1 year from the first dexamethasone implant injection. The best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), and intraocular pressure (IOP) were measured every 2 months after the first injection. Adverse effects, including cataract formation and elevation of IOP, were analyzed.

Results: The mean patient age was 64.3 ± 9.5 years and 10 patients (45.5%) were male. The average number of injections was 2.4 ± 0.6 and the interval between the first and second injection was 22.0 ± 6.4 weeks. The mean BCVA (log MAR) was 0.82 ± 0.50 and 0.72 ± 0.62 at baseline and after 1 year, respectively. Vision was significantly improved for 8 months after the first injection ($p < 0.05$). However, vision was not different from baseline after 1 year. The CMT was significantly decreased compared to baseline ($p < 0.001$). Subgroup analysis revealed that BCVA was improved and CMT decreased significantly when intravitreal dexamethasone concentration was presumed sufficient. Moreover, CMT decreased significantly in hypertensive and ischemic groups compared with normotensive and non-ischemic groups, respectively ($p < 0.001$). Elevated IOP was observed in 6 eyes (27.3%), but all 6 eyes became normal after topical agent was applied. Cataract formation was observed in 3 eyes (13.6%).

Conclusions: Intravitreal dexamethasone implant resulted in visual acuity stabilization and macular edema reduction in patients having macular edema secondary to CRVO without significant adverse events.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(12):1918-1925

Keywords: Central retinal vein occlusion, Dexamethasone implant, Macular edema, Ozurdex

■ Received: 2016. 7. 7. ■ Revised: 2016. 9. 21. ■ Accepted: 2016. 11. 15.

■ Address reprint requests to Hyun Woong Kim, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Inje University Busan Paik Hospital, #75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 47392, Korea

Tel: 82-51-890-6015, Fax: 82-51-890-6329, E-mail: mackbak@hanmail.net

* This study was supported by a grant from the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry of Health and Welfare Affairs, Republic of Korea (grant #: H115C1142).

© 2016 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.

망막정맥폐쇄에 동반된 황반부종은 시력상실의 흔한 원인 중 하나이다.^{1,3} 망막정맥폐쇄는 혈관 폐쇄부위에 따라 망막분지정맥폐쇄, 망막중심정맥폐쇄, 절반 망막중심정맥폐쇄로 분류할 수 있고, 이 중에 망막중심정맥폐쇄는 망막분지정맥폐쇄보다 드물게 발생하는 것으로 알려져 있다.⁴

망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 치료는 Central Vein Occlusion Study (CVOS)에서 망막분지정맥폐쇄와는 달리 황반부 격자광응고술의 효과를 입증하는 데 실패하였고 오랜 시간 동안 효과가 입증된 치료 방법이 없었지만 유리체강내 주사치료를 중심으로 최근에 활발한 연구가 이루어져 왔다.⁵ CRUISE 연구에서 항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) 중 하나인 라니비주맵(Ranibizumab, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA)의 시력 및 황반부종에 대한 효과가 입증되었으며, 같은 항혈관내피성장인자인 베바시주맵(bevacizumab, Genentech, South San Francisco, CA, USA)의 효과도 여러 연구를 통해 보고된 바 있다.⁶⁻⁸ GALILEO 및 COPERNICUS 연구를 통해 또 다른 항혈관내피성장인자인 아플리버셉트(Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, USA)의 효과가 보고되었다.^{9,10} 또한 유리체강내 트리암시놀론 아세토나이드(Triamcinolone acetate, Allergan, Irvine, CA, USA) 주입술에 대한 SCORE 연구 및 유리체강내 텍사메타손 삽입물(Ozurdex®, Allergan, Irvine, CA, USA) 주입술에 대해 1,267명의 망막정맥폐쇄 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 다기관 제3상 임상시험(GENEVA study) 연구 등을 통해, 스테로이드 제제 역시 그 효과와 안전성이 보고되었다.¹¹⁻¹⁵ 따라서 유리체강내 스테로이드제 주입술과 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술은 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 치료에 있어 널리 쓰이고 있다.¹⁶

스테로이드 제제는 혈관누출과 황반부종에 관여하는 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)를 포함한 혈관형성 사이토카인(angiogenic cytokine) 및 염증 사이토카인(inflammatory cytokine)의 방출 농도를 낮추는 것으로 알려져 있다.¹⁷ 텍사메타손은 강력한 역가의 스테로이드로써, 유리체강내 텍사메타손 삽입물은 망막정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 약물치료로써 가장 먼저 승인 받았으며 약 6개월에 걸쳐 지속적으로 효과를 나타내는 것으로 보고되었다.¹⁸⁻²¹

텍사메타손 삽입물이 망막분지정맥폐쇄와는 달리 망막중심정맥폐쇄에서는 효과를 나타내지 않는다는 일부 연구 결과도 GENEVA 연구 이후에 있었으나, 다른 보고들에서는 효과를 입증하여 서로 결과가 상이하였고, 국내에서는 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 유리체강내 텍

사메타손삽입물 주입술 치료의 효과 및 안전성을 장기적으로 관찰하였던 시도가 없었기에, 본 연구에서는 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 유리체강내 텍사메타손삽입물 주입술을 최소 2회 시행 후 1년간 경과를 관찰하여, 그 효과 및 안전성을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

연구대상

본 연구는 다기관연구로 인제대학교 부산백병원, 인제대학교 해운대백병원, 경상대학교병원, 영남대학교병원, 부산대학교병원을 포함하는 총 5개 병원에서 2012년 3월부터 2016년 3월까지 안과 진료를 받은 환자 중, 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종으로 유리체강내 텍사메타손삽입물(오저덱스; Ozurdex®, Allergan, Irvine, CA, USA) 주입술을 1년 동안 2회 이상 시행 받은 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 절반 망막중심정맥폐쇄에 의한 황반부종일 경우 제외하였고 이전 치료력은 제외기준에 포함하지 않았다. 최종적으로 총 22명(22안)의 환자들이 대상으로 선정되었다.

안과 검사

첫 오저덱스 주입술 시술 전후 최대교정시력, 중심황반 두께 및 안압의 변화를 1년간 측정하였다. 첫 오저덱스 주입술 시행 직전 진료 기록을 시작시점(0개월)으로 하여 2, 4, 6, 8, 10, 12개월의 변화를 확인하였다. 정확히 2개월 간격의 경과관찰이 이루어지지 않았을 경우, 가장 가까운 시점의 경과관찰 결과값을 사용하였고, 해당 시점 1개월 내외의 경과관찰 자료가 없을 경우 결측값으로 설정하였다.

최대교정시력, 중심황반두께, 안압, 구면렌즈대응치, 수정체 상태, 안압 상승 여부, 허혈성 망막중심정맥폐쇄 여부, 다른 약제의 유리체강내주입술 동반 여부 등을 평가하였다. 또한 당뇨, 고혈압 및 기타 병력청취 및 안압하강제 사용 여부, 망막중심정맥폐쇄에 대한 이전 치료력 등을 조사하였다.

최대교정시력은 Snellen 시력표를 이용하여 측정하여 logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) 시력으로 환산하였고, 중심황반두께는 파장영역 빛간섭단층촬영검사(spectral domain optical coherence tomography)를 통해 측정하였다. 세극등 검사를 통해 수정체 상태 평가 및 기타 전안부 검사를 시행하였다.

오저덱스의 유리체 내 농도 추정

본 연구는 후향적 관찰연구로 설계되어 개인마다 오저덱

스의 주입시점과 관찰시점에 차이가 존재하므로 관찰시점 별 오저텍스의 유리체 내 농도가 다르다. 저자들은 오저텍스 주입시점 이후 관찰시점까지의 경과기간을 계산하여 오저텍스 주입 후의 유리체 내 농도에 대한 약력학적 모델을 이용한 유리체 농도수준을 추정하였다. 한 동물실험모델에서는 수컷원숭이(Macaca fascicularis)에게 0.7 mg 오저텍스 시술 후 유리체 내 오저텍스의 농도변화를 관찰하여 60일까지는 고농도상태를 유지하다 이후 급격히 낮아져서 90일 부터는 저농도상태를 유지하는 역S자형 곡선분포를 보여 주었다. 저자들은 위 동물실험의 약력학적 모델이 사람에게서도 큰 차이가 없을 것으로 가정하고 유사한 3단계 농도분포구간(고농도구간[주입시점-60일], 경사구간[60일-90일], 저농도구간[90일-120일])을 가정하였다.

통계분석

시력 및 중심황반두께의 시간경과에 따른 변화 여부는 각 개인의 시작시점과 해당관찰시점에서의 측정값의 차이를 paired *t*-test를 사용하여 검정하였다. 추가적으로 당뇨, 고혈압, 허혈성 망막중심정맥폐쇄, 오저텍스 이전 치료 시행, 동반치료 시행유무에 따른 시력 및 중심황반두께 변화 여부를 알아보기 위해 해당집단 사이(between group)의 전체 평균(grand mean)의 차이를 generalized estimating equation (GEE)으로 분석하였다. 오저텍스의 유리체강내 농도구간에 따른 시력 및 중심황반두께의 변화 여부는 GEE를 사용하여 검정하였다. 단변량분석에 적용되었던 요인들 외에 오저텍스 총 주입 횟수, 범망막광응고술 시행 여부를 모두 포함한 다변량분석을 시도하였다. 시력 및 중심황반두께 변화량(관찰시점에서의 측정값-시작시점에서의 측정값) 각각을 종속변수로 하였고, 연결함수는 선형모형으로 설정하였다. 본 연구에서 GEE 분석은 현재 측정된 눈의 시력, 중심황반두께, 기타 종속값들이 직전 측정한 값이 평균으로 회귀하는 경향성을 갖고 있으리라는 가정하에 개체 내의 반복측정에 따른 오차모형은 자기회귀 모델을 적용하였다. 모형의 최적화는 후진선택법을 선택하였다.

통계적인 분석은 IBM SPSS Statistics version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 모든 도표는 GraphPad Prism version 6.00 for Windows (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA)를 이용하였다. 통계적인 유의성 검정의 기준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

연구윤리

본 연구는 인제대학교 생명윤리위원회의 승인을 받아 진행되었다.

결 과

총 22명의 환자들이 이 연구에 포함되었고, 이 중 남성은 10명(45.5%)이었다. 평균 연령은 64.3 ± 9.5 세였으며, 당뇨 환자는 8명(36.4%), 고혈압환자는 15명(68.2%)이었다. 허혈성 망막중심정맥폐쇄는 6명(27.3%)에서 보였으며 12명(54.5%)에서 오저텍스 치료 이전에 망막중심정맥폐쇄에 의한 황반부종에 대해 치료 받은 과거력이 있었다. 첫 오저텍스주입술 이전의 최대교정시력(logMAR)은 평균 0.82 ± 0.50 이었으며, 중심황반두께는 평균 $627.3 \pm 149.7 \mu\text{m}$ 였다. 안압은 평균 $15.36 \pm 3.05 \text{ mmHg}$ 였다. 대상환자들의 첫 오저텍스주입술 이전 기본정보는 Table 1과 같다.

1년 동안 시행된 주입술의 평균 횟수는 2.4 ± 0.6 회(범위 2-4)였으며, 첫 주입술과 두 번째 주입술 사이 간격은 평균 22.0 ± 6.4 주(범위 13-39)였다. 오저텍스 외에 다른 주입약물 동반치료는 11명(50%)에서 시행되었으며, 9명(40.9%)에서 배마시주마이 10회 동반주입되었고, 2명(9.1%)에서는 트리암시놀론이 2회 동반주입되었다(Table 2). 이전 치료력이 없는 10명에서, 증상발생으로부터 치료까지 걸린 기간은 평균 157.0일(표준편차 222.1, 범위 7-672)이었다.

시력은 첫 주입술 후 2, 4, 6, 8개월에 각각 logMAR 0.46 ± 0.37 , 0.66 ± 0.48 , 0.62 ± 0.50 , 0.71 ± 0.56 으로 첫 시술 전(0.82 ± 0.50)과 비교하여 유의한 호전을 보였으나($p < 0.001$, $p = 0.007$, $p = 0.014$, $p = 0.046$), 10, 12개월에는 0.73 ± 0.51 , 0.72 ± 0.62 로 통계적으로 유의한 호전을 보이지 않았다($p = 0.251$, $p = 0.675$) (Fig. 1A). 12개월 경과 관찰시점에서 스넬렌 시력표 1줄 이상 시력호전을 보인 환자는 10명(45.5%), 2줄 이상 시력호전을 보인 환자는 9명(40.9%), 3줄 이상의 시력증진을 보인 환자는 8명(36.4%)이었다. 반면, 시력이 악화된 환자는 7명(31.8%)이었다.

중심황반두께는 첫 주입술 후 2, 4, 6, 8, 10, 12개월에 각

Table 1. Baseline characteristics of enrolled patients

Baseline characteristics	Data (N = 22)
Sex (male) (n, %)	10 (45.5)
Age (years)	64.3 ± 9.5
HTN (n, %)	15 (68.2)
DM (n, %)	8 (36.4)
Lens status (phakic/pseudophakic) (n, %)	14/6 (63.6/27.3)
Ischemic type (n, %)	6 (27.3)
Prior treatment for CRVO (n, %)	12 (54.5)
BCVA (log MAR)	0.82 ± 0.50
CMT (μm)	627.3 ± 149.7
IOP (mm Hg)	15.4 ± 3.1

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated. HTN = hypertension; DM = diabetes mellitus; CRVO = central retinal vein occlusion; BCVA = best corrected visual acuity; CMT = central macular thickness; IOP = intraocular pressure.

각 $289.38 \pm 59.69 \mu\text{m}$, $501.60 \pm 190.79 \mu\text{m}$, $416.14 \pm 184.59 \mu\text{m}$, $406.44 \pm 118.62 \mu\text{m}$, $510.00 \pm 245.33 \mu\text{m}$, $458.36 \pm 139.03 \mu\text{m}$ 로 시술 전 $627.33 \pm 149.65 \mu\text{m}$ 에 비해 모든 구간에서 유의하게 감소하였다($p < 0.001$, $p = 0.007$, $p = 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.018$, $p = 0.007$) (Fig. 1B). 12개월째 중심황반두께가 증가한 환자는 3명(13.7%)에 불과했다.

치료 경과에 영향을 주는 인자를 알아보기 위해 단변량 GEE 방식을 통한 위험군별 전체평균차이 검정을 시행하였을 때, 당뇨 환자군에서 당뇨가 없는 환자군에 비하여 유의하게 시력이 더 호전되지는 않았으며($p = 0.424$), 중심황반두께 역시 마찬가지였다($p = 0.606$). 또한 오저텍스 이전의 치료를 시행하였던 군과 오저텍스 외 동반치료를 시행한 환자군 역시 그렇지 않은 환자군에 비하여 유의하게 시력이 더 좋아지지 않았으며($p = 0.359$, $p = 0.628$), 중심황반두께도 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.694$, $p = 0.828$). 그러나 고혈압 환자군과 허혈성 망막중심정맥폐쇄 환자군의 경우, 비고혈압 환자군, 비허혈성 폐쇄 환자군에 비하여 시력은 유의한 수준으로 더 호전되지는 않았으나($p = 0.276$, $p = 0.353$), 중심황반두께는 유의하게 더 감소하였다(고혈압군: $p = 0.019$,

허혈성 폐쇄군: $p = 0.048$) (Fig. 2).

시력에 대해 다변량 GEE 분석을 시행하였을 때, 유리체강내 텍사메타손의 농도분포구간 3구간 모두에서 유의하게 시력이 좋아졌으며($p < 0.001$), 그 외 더 많이 시력이 좋아진 위험군은 없었다(Table 3). 중심황반두께에 대한 다변량 GEE 분석에서는 고혈압 환자군과 허혈성 폐쇄 환자군이 고혈압이 없는 환자군, 비허혈성 폐쇄 환자군에 비해 유의한 수준으로 중심황반두께가 더 많이 감소($p = 0.006$, $p = 0.032$)하였다. 또한 유리체강내 텍사메타손의 농도분포구간 3구간 모두에서도 중심황반두께가 유의하게 감소하였다($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.006$) (Table 4).

경과관찰 기간 동안 6명(27.3%)에서 22 mmHg 이상 안압이 증가하였으며, 이 중 3명(13.7%)에서 30 mmHg 이상 안압이 증가하였다. 6명 모두 단일 안압하강제 사용 이후 정상안압을 보였다. 또한 3명(13.7%)에서 백내장 진행을 보였지만 수술이 필요하지는 않았다(Table 2).

고 찰

최근 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종에 대한 오저텍스의 효과와 안전성에 대한 연구는 활발히 진행되고 있으나 국내에서는 망막중심정맥폐쇄에 대한 텍사메타손 유리체강내삽입물 주입술의 효과와 안전성에 대한 연구는 진행된 바가 없었다. 본 연구는 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종 환자를 대상으로 유리체강내 텍사메타손삽입물 주입술을 시행하였으며, 시술 후 1년까지의 비교적 장기간의 결과를 분석하였다.

시력의 경우, 8개월까지 유의하게 좋아졌으나 12개월까지 유지되지는 않았다. 그러나 12개월째에도 통계적으로 유

Table 2. Adverse effects of ozurdex injection and results about injection number or interval in follow-up period

Statistics	Data (N=22)
Number of ozurdex injection	2.4 \pm 0.6
Duration between 1st and 2nd injection (weeks)	22.0 \pm 6.4
IOP elevation (n, %)	6 (27.3)
Cataract progression (n, %)	3 (13.6)
Avastin injection (n, %)	9 (40.9)
Triamcinolone injection (n, %)	2 (9.1)

Values are presented as mean \pm SD or n (%).

IOP = intraocular pressure.

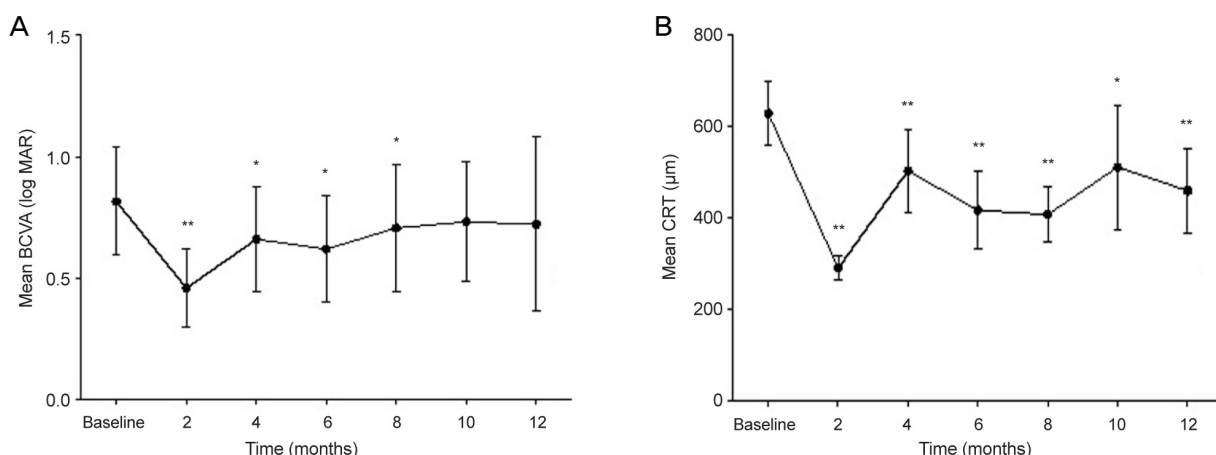


Figure 1. Best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) results. (A) BCVA was significantly increased at 2, 4, 6, 8 months after first injection. (B) CMT was significantly decreased at 2, 6, 8, 12 months after first injection. * $p < 0.05$, against baseline by paired t -test; ** $p < 0.01$, against baseline by paired t -test.

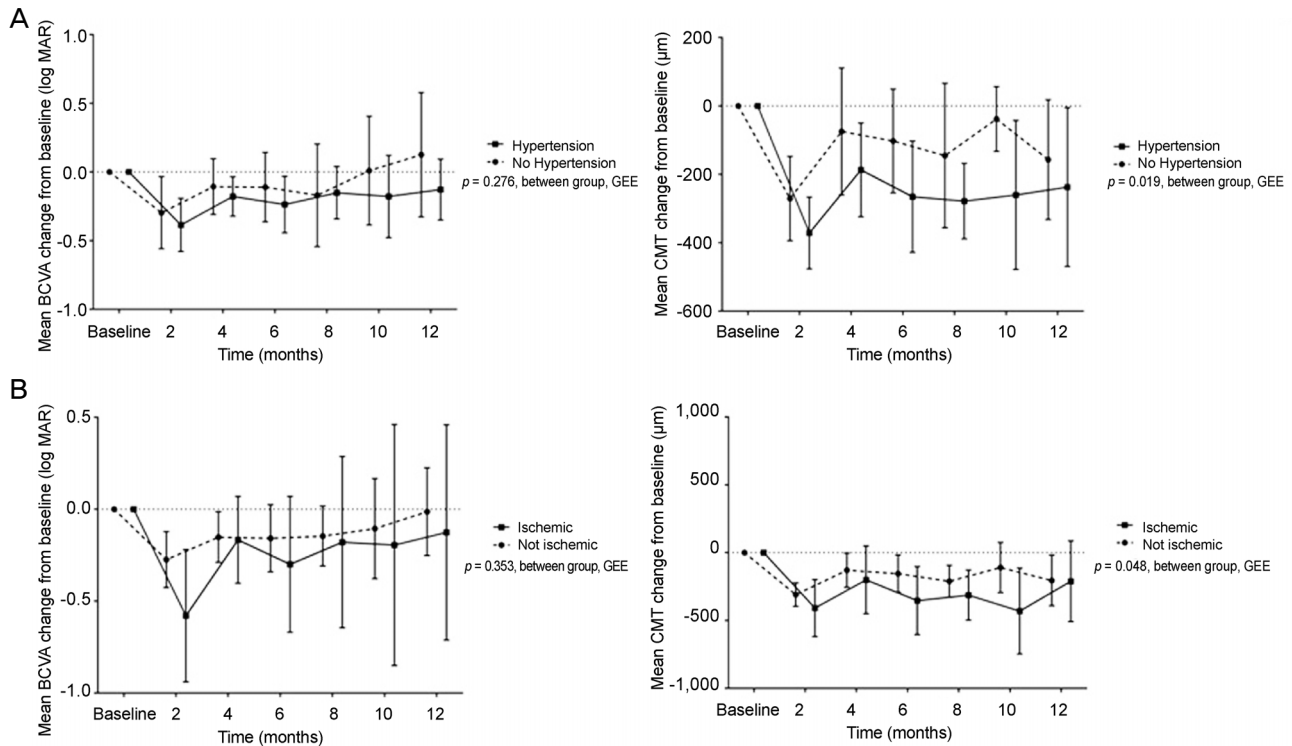


Figure 2. Univariate analysis (by generalized estimating equation [GEE]) for best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) change from baseline. (A) Hypertension (HTN) group showed no significant difference in BCVA but significantly large decrease in CMT compared tonon-HTN group. (B) Ischemic group neither showed significant difference in BCVA but presented significantly large decrease in CMT compared tonon-HTN group.

Table 3. Multivariate analysis (by GEE) for BCVA change from baseline

Estimate	B	S.E.	95% CI		p-value
			Lower	Upper	
DM vs. No DM	-0.092	0.1204	-0.328	0.144	0.447
HTN vs. No HTN	-0.090	0.0764	-0.240	0.060	0.239
Ischemic CRVO vs. Non-ischemic CRVO	-0.013	0.1327	-0.247	0.010	0.922
Age	-0.007	0.0062	-0.019	0.006	0.290
'High' concentration section	-0.380	0.0793	-0.536	-0.225	0.000*
'Slope' concentration section	-0.417	0.0781	-0.570	-0.264	0.000*
'Low' concentration section	-0.313	0.0635	-0.437	-0.188	0.000*
Prior Tx. vs. Naive	0.036	0.0924	-0.145	0.218	0.693

GEE = generalized estimating equation; BCVA = best corrected visual acuity; S.E. = spherical equivalent; CI = confidence interval; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; CRVO = central retinal vein occlusion; Tx. = treatment.

*Indicates multivariate GEE.

Table 4. Multivariate analysis (by GEE) for CMT change from baseline

Estimate	B	S.E.	95% CI		p-value
			Lower	Upper	
DM vs. No DM	86.657	53.1710	-17.556	190.870	0.103
HTN vs. No HTN	-103.496	37.6942	-177.375	-29.616	0.006*
Ischemic CRVO vs. Non-ischemic CRVO	-101.271	47.1429	-193.669	-8.873	0.032*
'High' concentration section	-349.848	48.5683	-445.040	-254.655	0.000*
'Slope' concentration section	-345.252	32.5841	-409.116	-281.389	0.000*
'Low' concentration section	-105.684	38.1145	-180.387	-30.981	0.006*
Prior Tx. vs. Naive	-49.371	53.7578	-154.735	55.992	0.358

GEE = generalized estimating equation; CMT = central macular thickness; S.E. = spherical equivalent; CI = confidence interval; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; CRVO = central retinal vein occlusion; Tx. = treatment.

*Indicates multivariate GEE.

의하지는 않으나 시작시점의 logMAR 시력 0.82에서 0.72로의 시력 호전을 보였다. CVOS와 GENEVA study에 의하면 망막중심정맥폐쇄의 경우 자연경과가 시력악화를 나타내는데 반해, 통계적으로 유의하지는 않지만 시력이 호전되었던 본 연구의 12개월째 결과는 텍사메타손 유리체강내삽입물 주입술의 시력에 대한 효과를 의미하는 것일 수 있다.^{5,12} 또한 CVOS에 의하면 진단 당시 시력이 logMAR 1.0 이상이었던 환자의 시력의 예후는 불량하여 80% 정도에서 시력이 유지되거나 악화되었다고 알려져 있는 것에 비해 본 연구에서는 logMAR 1.0 이상이었던 환자 8명 중, 3명(37.5%)만이 악화되고 1명(12.5%)은 유지, 4명(50%)은 호전을 보였다.⁵ 물론 대조군이 없기에 자연경과를 정확히 비교할 수는 없었지만 이 결과 역시 텍사메타손 삽입물의 효과를 나타내는 결과라 할 수 있다.

8개월째까지 통계적으로 유의한 시력의 호전이 있었으나 여러 이유로 인해 그 이후 통계적으로 유의한 시력 호전을 유지하지 못했을 가능성이 있다. 우선 주입술 후 90일까지는 시력호전이 유의하였으나 그 이후부터 180일까지 유지되지 않았던 GENEVA study의 결과를 적용하여 유리체강내 텍사메타손삽입물로 인한 텍사메타손의 유효한 작용기간이 3달이라고 가정을 할 경우, 12개월에 걸쳐 2번의 주사로는 효과가 충분치 않을 수 있으리라 생각할 수 있다. 즉, 주입술을 더 자주 시행하였다면 더 오랜 기간 동안 유의한 시력호전이 유지되었을 가능성이 있다.¹² 또한 망막정맥폐쇄에 동반된 황반부종 환자를 대상으로 유리체강내 아플리버셉트의 임상결과를 보고한 COPERNICUS study 2년 연구에서, 매 4주마다 주입술을 시행했을 때보다 24주 이후부터 필요시 주입으로 바뀐 뒤부터 시력에 대한 효과가 조금 줄어들었던 것 등으로 미루어 볼 때, 시행횟수의 증가가 장기간 시력 호전에 영향을 줄 수 있을 것으로 사료된다.¹⁰ 또한 본 연구에서 첫 주입술 이전까지 유병기간이 평균 143.6일에 이르기 때문에, 이미 텍사메타손에 대해 반응이 적은 섬유화 등이 진행하였을 가능성이 있고, 이로 인해 시력에 대한 효과가 12개월까지 지속되지 못했을 수 있다.

한편, 스넬렌 시력표 2줄 이상 호전을 보인 비율은 40.9%, 3줄 이상의 호전을 보인 비율은 36.4%로, 1년간 2회의 주입술만을 시행하였던 GENEVA study에서 55%의 환자가 2줄 이상 호전을 보였고 32% 환자가 3줄 이상 호전을 보인 결과와 유사하며¹², 평균 4.8회의 주입술을 시행하였고 2줄 이상의 시력호전을 보인 환자가 83.8%, 3줄 이상의 호전을 보인 환자가 70.3%였던 Dugel et al¹³의 연구결과보다 낮은 비율을 보였다. 이는 주입술 시행횟수와 연관성을 보이며, 더 많은 주입술을 시행했을 때 시력이 호전되는 비율이 더 올라갈 수 있을 것으로 생각된다.

중심황반두께의 경우 초기부터 보인 유의한 감소가 1년까지 유지되었고, 19명(86.3%)에서 중심황반두께 감소를 보였다. 이러한 우수한 해부학적인 효과는 이전에 발표된 텍사메타손의 연구결과들과 유사하다.^{12-15,22,23} 특히 2회 이상의 주입술 시행, 13.9개월의 평균 경과관찰 기간 등 본 연구와 유사점이 많은 Dugel et al¹³의 연구에서는, 망막정맥폐쇄에 동반된 황반부종 환자에서 2회 이상의 텍사메타손 유리체강내삽입물 주입술을 시행하였을 때, 61.9%에서 250 μ m 이하의 중심황반두께를 달성했다고 보고하였다.

단변량 및 다변량 GEE 분석을 통한 위험군별 전체 평균 차이 검정에서 고혈압 환자군과 허혈성 폐쇄 환자군에서, 중심황반두께가 더 많이 감소하였다. 이는, 고혈압 환자군과 허혈성 폐쇄 환자군에서 시작시점의 평균 중심황반두께가 더 두껍기 때문에 감소할 여지가 더 커서 발생한 결과일 수 있다.

또한 다변량 GEE 분석 결과 유리체강내 텍사메타손의 농도분포구간을 기준으로 설정한 3개의 농도구간(고농도, 경사, 저농도) 모두에서 시력이 유의하게 더 호전되었고, 중심황반두께가 유의하게 더 감소하였다. 이를 통해 최소 120일 동안은 기능적, 해부학적 효과가 유지된다고 생각할 수 있다. 단, 기준이 되는 기간에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

안압의 상승은 유리체강내 스테로이드 주입술을 시행 받은 환자에서 비교적 흔하게 관찰되는 합병증이다.^{12,13,15,22,23} 트리암시놀론 아세트나이드에 비해 텍사메타손의 경우 안압 상승 효과가 적은 것으로 알려져 있다.¹¹⁻¹⁴ Joshi et al²²은 망막정맥폐쇄에 텍사메타손삽입물 주입술의 효과 및 안전성을 1년 이상 경과관찰을 하였고, 그 결과 27.4%의 환자에서 25 mmHg 이상의 안압 상승이 관찰된 바 있다. 이 중 21.5%의 환자에서는 단일 안압하강점안제 사용 후 정상 안압을 보였으나, 5.9%의 환자는 아세타졸아마이드를 복용하였다. 본 연구에서 역시 12개월의 경과관찰 기간 동안 6명(27.3%)에서 안압의 상승이 관찰되었으나, 단일 안압하강점안제 사용 후 조절되었으며, 수술이 필요했던 환자는 없었다.

백내장 역시 흔히 관찰되는 유리체강내 텍사메타손삽입물 주입술의 합병증이나, 본 연구에서는 3명(13.6%)만이 백내장 진행을 보였으며, 역시 수술이 필요했던 환자는 없었다. 이는 1년째에 29.8%의 백내장 진행을 보였던 GENEVA study를 비롯하여, 1년 경과관찰 기간 내 높은 백내장 수술 비율을 나타낸 여러 이전 연구들과 차이를 보인다.^{12,13,24}

망막중심정맥폐쇄로 황반부종이 있는 환자에서 12개월 동안 평균 2.4회의 유리체강내 텍사메타손삽입물 치료를 시행하였던 본 연구는 심각한 합병증 없이 시력의 안정화와

황반부종 감소가 발생했음을 확인할 수 있었지만, 여러 제한점이 있다. 이 연구는 후향연구로 모든 환자에서 2개월 간격으로 정확히 경과관찰이 시행되지 못하였고, 이는 결측값의 증가로 이어졌다. 이로 인해 시력에 대한 8개월 이후 결과들의 통계적인 유의성이 감소했을 가능성이 있다. 그리고 다기관 연구로 진행되었던 본 연구에서 경과관찰 시기가 모든 연구기관에서 일정하게 경과관찰 기간을 적용한 것은 아니었으며, 안압 측정과 세극등현미경 검사, 빛간섭단층촬영 등의 검사가 일관되게 이루어지지 못한 점은 한계점이라 할 수 있다. 또한 본 연구에서 백내장 정도에 대한 기술이 매 경과관찰마다 이루어지지 못했고, 전향적인 연구처럼 세극등 전안부 사진을 비롯한 체계적인 조사가 이루어지지 못했다. 그리고 이전에 시행되었던 연구들과는 달리, 본 연구에서는 베바시주맙과 트리암시놀론 아세트나이드를 병용주사를 시행했던 환자들도 포함이 되어 treatment-naïve 환자가 아닌 환자들도 많이 포함되었고, 이러한 점들 또한 본 연구의 제한점이 될 수 있다고 생각된다.

하지만 본 연구에서는 유리체강내 텍사메타손삽입물 치료가 망막중심정맥폐쇄에 의한 황반부종에 효과적이라 판단할 만한 결과들이 있었으며, 후향연구로써 실제 임상 진료를 반영한 연구였다는 데 의미가 있다고 할 수 있다. 비록 시력의 호전은 장기간 유지되지 못하였으나, 해부학적인 효과는 1년째에도 지속되었고, 특히 고혈압군과 허혈성 폐쇄 환자군에서 황반부종 감소 효과가 더 뛰어났다. 또한 유리체강내 텍사메타손의 유효능도가 지속된다고 가정하였던 120일간은 기능적, 해부학적 결과가 유지되었다. 이러한 결과들을 고려하여 향후 대규모의 연구를 시행할 필요가 있으며, 이를 통해 유의한 최소한의 주사 횟수와 경과관찰 간격, 주사약제의 선택 등 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 표준화된 진료지침 설정에 도움이 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, et al. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:653-8.
- 2) Attebo K, Mitchell P, Smith W. Visual acuity and the causes of visual loss in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996;103:357-64.
- 3) Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost* 2010;8:1886-94.
- 4) Lee JY, Kim HC. Ganglion cell layer thickness after anti-vascular endothelial growth factor treatment in retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:63-70.
- 5) Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology* 1995;102:1425-33.
- 6) Prager F, Michels S, Kriechbaum K, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2009;93:452-6.
- 7) Zhang H, Liu ZL, Sun P, Gu F. Intravitreal bevacizumab for treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: eighteen-month results of a prospective trial. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27:615-21.
- 8) Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124-33.e1.
- 9) Korobelnik JF, Holz FG, Roider J, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology* 2014;121:202-8.
- 10) Heier JS, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS Study. *Ophthalmology* 2014;121:1414-20.e1.
- 11) Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1101-14.
- 12) Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011;118:2453-60.
- 13) Dugel PU, Capone A Jr, Singer MA, et al. Two or more dexamethasone intravitreal implants in treatment-naïve patients with macular edema due to retinal vein occlusion: subgroup analysis of a retrospective chart review study. *BMC Ophthalmol* 2015;15:118.
- 14) Capone A Jr, Singer MA, Dodwell DG, et al. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta Study). *Retina* 2014;34:342-51.
- 15) 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.
- 16) Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, et al. Management of retinal vein occlusion--consensus document. *Ophthalmologica* 2011;226:4-28.
- 17) Sohn HJ, Han DH, Kim IT, et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2011;152:686-94.
- 18) Saraiya NV, Goldstein DA. Dexamethasone for ocular inflammation. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:1127-31.
- 19) Shim SH, Hah JH, Hwang SY, et al. Dexamethasone treatment inhibits VEGF production via suppression of STAT3 in a head and neck cancer cell line. *Oncol Rep* 2010;23:1139-43.
- 20) Greenberger S, Boscolo E, Adini I, et al. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *N Engl J Med* 2010;362:1005-13.
- 21) Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics

- and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:80-6.
- 22) Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M, et al. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. Br J Ophthalmol 2013;97:1040-4.
- 23) Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M, et al. Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. Eye (Lond) 2013; 27:65-71.
- 24) Garweg JG, Zandi S. Retinal vein occlusion and the use of a dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex(R)) in its treatment. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2016;254:1257-65.

= 국문초록 =

망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 유리체강내 덱사메타손삽입물 치료의 1년 효과

목적: 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 유리체강내 덱사메타손삽입물의 1년 효과를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종으로 유리체강내 덱사메타손삽입물 주입술을 1년 동안 2회 이상 시행 받은 22명(22안)의 의무기록을 조사하여, 최대교정시력, 중심황반두께 및 안압의 1년간 변화를 분석하였다. 백내장 발생, 안압 상승 등의 이상반응 여부도 확인하였다.

결과: 전체 환자의 평균연령은 64.3 ± 9.5 세이며, 남성이 10명이었다. 주입술 시행 횟수는 평균 2.4 ± 0.6 회였으며, 첫 주입술과 두 번째 주입술 사이의 간격은 22.0 ± 6.4 주였다. 평균시력(logMAR)은 시술 후 8개월까지는 유의하게 좋아졌으나 1년째에는 0.72 ± 0.62 로 시술 전 0.82 ± 0.50 과 비교하여 유의하게 호전되지는 않았다($p=0.638$). 중심황반두께의 경우 1년에 걸쳐 전 구간에서 유의하게 감소하였다($p<0.05$). 위험군별 다변량 분석을 시행하였을 때, 유리체강내 덱사메타손의 농도가 유지되는 구간에서 시력이 유의하게 더 호전되었고, 중심황반두께 역시 유의하게 더 감소하였다. 또한 고혈압군과 허혈성 망막중심정맥폐쇄군에서 중심황반두께가 유의하게 더 감소하였다($p=0.006$, $p=0.032$). 경과관찰기간 동안 6명(27.3%)의 환자가 22 mmHg 이상으로 안압이 증가하였고 3명(13.6%)에서는 백내장 진행이 있었다.

결론: 유리체강내 덱사메타손삽입물 주입술은 망막중심정맥폐쇄에서 심각한 부작용 없이 시력의 안정과 황반부종을 감소시키는 효과를 보였다.

〈대한안과학회지 2016;57(12):1918-1925〉
