

## 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종에서 과거 베바시주맙 치료 반응도에 따른 덱사메타손 삼입물의 효과 비교

### Intravitreal Dexamethasone Implant for Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion According to Previous Responses to Bevacizumab

정현욱 · 이준엽 · 사공민

Hyunuk Chung, MD, Junyeop Lee, MD, PhD, Min Sagong, MD, PhD

영남대학교 의과대학 안과학교실

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

**Purpose:** To compare the efficacy of intravitreal dexamethasone implant according to previous responses to Bevacizumab treatment in patients with macular edema (ME) secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO).

**Methods:** Sixty eyes of 60 patients who received an intravitreal dexamethasone implant for ME secondary to BRVO and followed up for at least 6 months were retrospectively reviewed. Of these, 31 patients were treatment naïve and 29 patients had previously received intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF). Out of these previously-treated patients, 17 patients were categorized as a refractory group who did not respond to previous injection and 12 patients were categorized as a responder group who showed recurrent ME despite a good response to previous anti-VEGF treatment. The best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and recurrence of ME were assessed monthly for 6 months.

**Results:** At each 3-month follow-up, the BCVA improved significantly from baseline in the naïve group, while the refractory group and the responder group showed significant improvement for only 2 months. At each 3-month follow-up, the CMT showed significant decreases in every group. However, the mean change in CMT from baseline showed significant differences between the 3 groups at month 3 ( $p < 0.001$ ). During follow-up, 18 eyes in the naïve group (58.1%), 16 eyes in the refractory group (94.1%), and 6 eyes in the responder group (50.0%) received retreatment for the recurrence of ME, and there was a significant difference in the retreatment rate between the three groups ( $p = 0.016$ ).

**Conclusions:** Intravitreal dexamethasone implant showed early good functional and anatomical improvements irrespective of the response to the previous treatment in patients with ME secondary to BRVO. However, when treating the refractory group, more careful observation and intensive retreatment are required, considering the short duration of its efficacy.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(12):1910-1917

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

망막정맥폐쇄는 당뇨병망막병증에 이어 두 번째로 흔한 망

막혈관질환이고, 크게 망막중심정맥폐쇄와 망막분지정맥폐쇄로 나뉜다.<sup>1-3</sup> 망막정맥폐쇄에서 발생하는 시력저하는 주로 황반부종으로 인해 일어나게 되며, 황반부종이 발생하는 주된 기전 중 하나는 혈관내피성장인자의 증가이다. 증가한 혈관내피성장인자는 혈액망막장벽을 파괴시키고, 누출을 유발함으로써 황반부종을 일으키는 것으로 알려져 있다.<sup>4,6</sup> 이러한 이유로 우리체내 항혈관내피성장인자 주입술은 현재 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종에 대한 치료로 많이 이

■ Received: 2016. 7. 14.      ■ Revised: 2016. 10. 1.

■ Accepted: 2016. 11. 15.

■ Address reprint requests to **Min Sagong, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Hospital,  
#170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea  
Tel: 82-53-620-3443, Fax: 82-53-626-5936  
E-mail: msagong@ynu.ac.kr

© 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.

용되고 있다.

부신피질호르몬은 항혈관내피성장인자와는 다른 기전으로 황반부종을 치료하는데, 염증매개물들의 발현을 억제하고 염증반응경로를 차단함과 동시에 유리체내의 혈관내피성장인자 농도를 낮추는 것이 주된 기전이다.<sup>7,9</sup> 유리체내 텍사메타손 삽입물은 한 번의 주입으로 유리체내에 비교적 오랜 시간 동안 존재하면서 지속적인 치료효과를 가지는 장점이 있어 황반부종의 치료에 새로운 대안을 제시하고 있다.

황반부종에 대한 유리체내 텍사메타손 삽입물의 치료효과에 관한 연구는 당뇨황반부종 환자를 대상으로 활발히 이루어져 왔다. 특히 Guigou et al<sup>10</sup>의 연구와 Escobar-Barranco et al<sup>11</sup>의 연구에서 당뇨황반부종 환자 중 치료가 처음인 군과 두 번 이상 치료 받은 난치군에게 유리체내 텍사메타손 삽입물 주입술을 시행하였을 때, 두 군에서 모두 유의한 시력 호전과 중심와두께 감소를 확인할 수 있었으나, 시력의 호전 정도는 난치군이 치료가 처음인 군에 미치지 못하는 것을 보고하였다.

망막정맥폐쇄로 인한 황반부종에서도 유리체내 텍사메타손 삽입물의 치료효과에 대한 몇몇 연구가 이루어졌다. Sharareh et al<sup>12</sup>은 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종을 가진 환자들 중 유리체내 베바시주맵 주입술 치료에 불충분한 반응을 보였던 18명 18안을 대상으로 유리체내 텍사메타손 삽입물을 주입하였을 때, 시력의 호전과 중심와두께 감소를 보고한 바 있다. 그러나 이 연구에서는 치료 전과 후 두 시점에서만 분석이 이루어졌기 때문에 치료 후 시간의 흐름에 따른 효과의 변화를 알아볼 수 없다는 제한점이 있었다. 또한 난치군에 대한 분석만 이루어졌고 비교 대상이 존재하지 않아 그 치료 효과를 파악하기 어려웠다.

이에 저자들은 본 연구에서 망막분지정맥폐쇄로 인해 발생한 황반부종으로 처음 치료를 받는 환자들과 이전에 유리체내 항혈관내피성장인자 주사 치료를 받은 적 있는 환자들을 대상으로 유리체내 텍사메타손 삽입물의 치료 효과를 비교해 보고자 하였다. 또한 유리체내 항혈관내피성장인자 주사의 반응 정도에 따른 유리체내 텍사메타손 삽입물 주입 시 치료 효과 차이를 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

2014년 3월부터 2015년 7월까지 황반부종을 동반한 망막분지정맥폐쇄로 유리체내 텍사메타손 삽입물(Ozurdex<sup>®</sup>, Allergan Inc., Irvine, CA, USA) 주입술을 시행 받고 최소 6개월간의 추적관찰이 가능했던 60명 60안을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 당뇨망막병증이나 망막

전막, 황반원공, 연령 관련 황반변성 등 시력과 황반두께에 영향을 미칠 수 있는 질환을 가진 환자와 이전에 황반부 레이저를 시행하였거나 유리체절제술을 시행한 적이 있는 환자는 연구에서 제외하였다. 본 연구는 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며 영남대학교병원 임상연구윤리위원회(Institutional review board, IRB)의 승인을 얻었다.

총 60명 60안 중 31명 31안은 황반부종을 동반한 망막분지정맥폐쇄로 처음 치료를 받는 첫 치료군(Naïve group)이었고, 29명 29안은 필요시 치료 용법(Pro re nata, PRN regimen)을 통해 이미 3회 이상의 유리체내 베바시주맵(Avastin<sup>®</sup>, Genentech, South San Francisco, CA, USA) 주입술 치료를 받은 적 있는 재치료군(Previously-treated group)이었다.

이미 유리체내 베바시주맵 주입술 치료를 3회 이상 받았던 환자들 중 첫 치료 전과 비교해 주사 후 중심와두께의 증가를 보이거나 감소가 10% 미만인 경우를 난치군(Refractory group)으로 정의하였고, 10% 이상의 중심와두께 감소를 보이다가 다시 황반부종의 재발을 보인 환자들을 반응군(Responder group)으로 정의하였다. 이미 유리체내 항혈관내피성장인자 주입술 치료를 받은 적 있는 총 29명의 환자들 중 17명이 난치군으로 분류되었고 12명이 반응군으로 분류되었다.

유리체내 텍사메타손 삽입물 주입술 전에 시행한 형광안저혈관조영술(Spectralis HRA2<sup>®</sup>: Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany)과 스펙트럼 도메인 빛간섭단층촬영(Spectralis OCT<sup>®</sup>: Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany)을 바탕으로 망막중심오목무혈관부위(foveal avascular zone)의 손상이 관찰되거나 황반 중심부에서 1 유두직경 이내 명백한 모세혈관 비관류가 있는 경우 황반부 허혈이 있는 것으로 판단하였고, 이측혈관궁(temporal vascular arcade)보다 바깥쪽에 5 유두직경 이상의 허혈부가 존재하는 경우 주변부 허혈이 있는 것으로 판단하였다. 본 연구에서는 초진 및 경과관찰 기간 동안 주변부 허혈 망막 영역에 대한 레이저 치료를 시행한 경우는 없었다.

유리체내 텍사메타손 삽입물 주입술 시행 후 1개월부터 6개월까지 매월 경과관찰하였으며 각 경과관찰마다 최대교정시력과 중심와두께, 황반부종의 재발, 안압상승과 백내장 등의 합병증 여부를 확인하였다. 중심와두께와 황반부종의 재발 여부를 확인하기 위해 빛간섭단층촬영을 이용하였다.

경과관찰 기간 동안 지난 관찰 때보다 중심와두께에서 50  $\mu$ m 이상의 증가를 보이는 경우나, 또는 빛간섭단층촬영에서 망막내액 또는 망막하액의 변화와 함께 1줄 이상의 시력저하를 동반한 경우를 재발로 간주하고 유리체내 베바시주맵 주입술 또는 유리체내 텍사메타손 삽입물 주입술을

선택적으로 시행하였다.

획득한 데이터의 분석에는 SPSS Statistics 20 (IBM, Armonk, NY, USA) 소프트웨어를 이용하였다. 서로 다른 세 군 간의 비교에는 Kruskal-Wallis test 또는 Pearson's chi-squared test, Fisher's exact test를 이용하였고, 동일 군 내 서로 다른 시점 간의 비교에는 Paired *t*-test 또는 Wilcoxon signed rank test를 이용하였다. *p*값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

첫 치료군 31명의 평균연령은  $64.8 \pm 10.6$ 세였고, 재치료군 29명의 평균연령은  $62.6 \pm 7.7$ 세였다. 유리체내 텍사메타손 삽입물 치료를 시행하기 전 평균 최대교정시력(logMAR)은 첫 치료군이  $0.76 \pm 0.33$ , 재치료군이  $0.68 \pm 0.40$ 으로 유의한 차이를 보이지 않았고( $p=0.430$ ), 평균 중심와두께는 첫 치료군이  $583.61 \pm 169.71 \mu\text{m}$ , 재치료군이  $509.14 \pm 112.38 \mu\text{m}$ 로 역시 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.051$ ). 첫 치료군과 재치료군은 그 외 성별, 기저질환, 수정체상태, 폐쇄부위, 황반부 허혈 비율에서 유의한 차이를 나타내지 않았으나 주변부 허혈은 첫 치료군이 38.7%, 재치료군이 65.5%로 유의한 차이를 보였다( $p=0.038$ ). 총 29안의 재치료군 중 17안의 난치군과 12안의 반응군을 비교해 보았을 때 황반부 허혈 비율이 난치군에서 64.7%, 반응군에서 25.0%로 유의한 차이를 보였고( $p=0.035$ ), 주변부 허혈의 비율은 난치군이 82.4%, 반응군이 41.7%로 유의한 차이를 보였다( $p=0.023$ ). 그 외 나이와 성별, 기저질환, 수정체상태, 폐쇄부위, 치료 전 평균 최대교정시력 및 중심와두께에서 난치군과

반응군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 1).

총 60안 중 40안에서 추적관찰 기간 중 황반부종의 재발로 재치료를 필요로 하였는데, 모든 군에서 치료 후 3개월 이내에 재치료가 이루어진 경우는 없었다. 재치료를 사용된 약제는 임상주의 판단에 의해 선택되었으며 40안 중 20안에서는 유리체내 베바시주맙 주입술을, 또 20안에서는 유리체내 텍사메타손 삽입물 주입술을 시행하였고 선택된 재치료 약제의 비율은 세 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Pearson's chi-squared test,  $p=0.208$ ). 재치료가 필요했던 경우는 첫 치료군에서 18안(58.1%), 난치군에서 16안(94.1%), 그리고 반응군에서 6안(50.0%)으로 세 군 간에 유의한 차이를 나타내었다( $p=0.016$ , Table 2). 재치료를 시행한 군에서 시행한 재치료의 평균 횟수는 첫 치료군에서  $1.06 \pm 0.24$ 회, 난치군이  $1.25 \pm 0.45$ 회, 반응군이  $1.17 \pm 0.40$ 회로 세 군 간의 유의한 차이는 없었다( $p=0.350$ ). 재치료가 필요했던 경우 주사까지의 평균 기간은 첫 치료군이  $17.1 \pm 2.7$ 주, 난치군이  $17.0 \pm 3.7$ 주, 반응군이  $17.3 \pm 4.1$ 주로 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Kruskal-Wallis test,  $p=0.957$ ).

유리체내 텍사메타손 삽입물을 주입한 후 모든 군에서 재치료가 한 번도 이루어지지 않은 3개월 동안의 최대교정시력을 비교해 보았을 때 첫 치료군에서는 치료 후 1개월부터 3개월까지 모두 치료 전과 비교하여 유의한 시력의 호전을 보였다( $p<0.001$  from month 1 to 3, Fig. 1A). 난치군과 반응군의 경우 치료 후 1개월( $p=0.004$ ,  $p=0.002$ )과 2개월( $p=0.003$ ,  $p=0.002$ )에는 치료 전과 비교하여 통계적으로 유의한 시력 호전을 보였으나, 치료 후 3개월째( $p=0.065$ ,  $p=0.067$ )에는 치료 전에 비하여 유의한 시력 호전을

Table 1. Demographic and baseline characteristics of patients

	Naïve	Previously-treated	<i>p</i> -value	Previously-treated		<i>p</i> -value
				Refractory	Responder	
Number of eyes	31	29		17	12	
Gender						
Male	12	8	0.361*	5	3	0.793*
Female	19	21		12	9	
OD/OS	18/13	19/10	0.553*	12/5	7/5	0.494*
Age	$64.77 \pm 10.55$	$62.59 \pm 7.73$	0.366†	$63.35 \pm 7.27$	$61.50 \pm 8.53$	0.328‡
Diabetes mellitus (n, %)	4 (12.9)	3 (10.3)	0.538‡	3 (17.6)	0 (0.0)	0.246‡
Hypertension (n, %)	14 (45.2)	8 (27.6)	0.158*	4 (23.5)	4 (33.3)	0.683‡
Lens status (phakic/pseudophakic)	25/6	27/2	0.257‡	15/2	12/0	0.498‡
Occlusion site (major branch/macular branch)	20/11	21/8	0.511*	12/5	9/3	0.793*
Macular ischemia (n, %)	13 (41.9)	14 (48.3)	0.622*	11 (64.7)	3 (25.0)	0.035*
Peripheral ischemia (n, %)	12 (38.7)	19 (65.5)	0.038*	14 (82.4)	5 (41.7)	0.023*
Baseline BCVA (log MAR)	$0.76 \pm 0.33$	$0.68 \pm 0.40$	0.430†	$0.69 \pm 0.44$	$0.59 \pm 0.37$	0.446†
Baseline CMT ( $\mu\text{m}$ )	$583.61 \pm 169.71$	$509.14 \pm 112.38$	0.051†	$509.82 \pm 104.53$	$508.17 \pm 127.48$	0.879†

Values are presented as mean  $\pm$  SD unless otherwise indicated.

BCVA = best corrected visual acuity; log MAR = logarithm of the minimal angle of resolution; CMT = central macular thickness.

\*Pearson's chi-squared test; †Independent *t*-test; ‡Fisher's exact test.

보이지 않았다(Fig. 1A). 재치료가 시행된 후인 4, 5, 6개월째의 경과관찰에서도 첫 치료군( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.002$ )은 계속 치료 전에 비해 유의한 시력 호전을 유지하는 반면, 난치군( $p=0.061$ ,  $p=0.157$ ,  $p=0.209$ )과 반응군( $p=0.080$ ,  $p=0.086$ ,  $p=0.139$ )은 모두 치료 전에 비해 유의한 시력 호전을 보이지 않았다(Fig. 1A). 치료 전과 각 추적관찰 시점에서의 평균 시력 변화를 비교해 보았을 때, 치료 후 3개월부터 6개월까지 첫 치료군에서 난치군이나 반응군에 비해 큰 시력의 호전을 나타내었으나, 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 1B).

평균 중심와두께는 재치료를 시행하기 전 3개월 동안의 경과관찰에서 모든 군에서 치료 전과 비교하여 유의한 감소를 보였다(Naïve group;  $p>0.001$  from month 1 to 3, Refractory group;  $p<0.001$  at month 1, 2,  $p=0.015$  at month 3, Responder group;  $p=0.002$  from month 1 to 3, Fig. 2A). 하지만 치료 전과 각 추적관찰 시점에서의 중심와두께 변

화량을 비교해 보았을 때 1, 2, 3개월째 모두 첫 치료군에서 감소의 폭이 다른 두 군에 비해 크게 나타났고, 특히 3개월째 중심와두께 변화량은 세 군 간의 유의한 차이를 나타내었다( $p<0.001$ , Fig. 2B). 재치료가 시행된 후인 4, 5, 6개월째의 경과관찰에서도 첫 치료군( $p>0.001$  from month 4 to 6)과 반응군( $p=0.019$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.002$ )은 치료 전에 비해 유의한 평균 중심와두께의 감소를 보였다. 하지만 난치군에서는 치료 후 3개월까지만 유의한 평균 중심와두께의 감소를 보인 후 치료 후 4개월째부터는 재발로 인해 그 유의성을 잃었다( $p=0.309$  at month 4,  $p=0.407$  at month 5,  $p=0.017$  at month 6, Fig. 2A). 치료 전과 각 추적관찰 시점에서의 중심와두께 변화는 4, 5, 6개월째에도 3개월째와 같은 양상을 유지하였고 세 군 간에 서로 유의한 차이를 나타내었다( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.013$ , Fig. 2B)

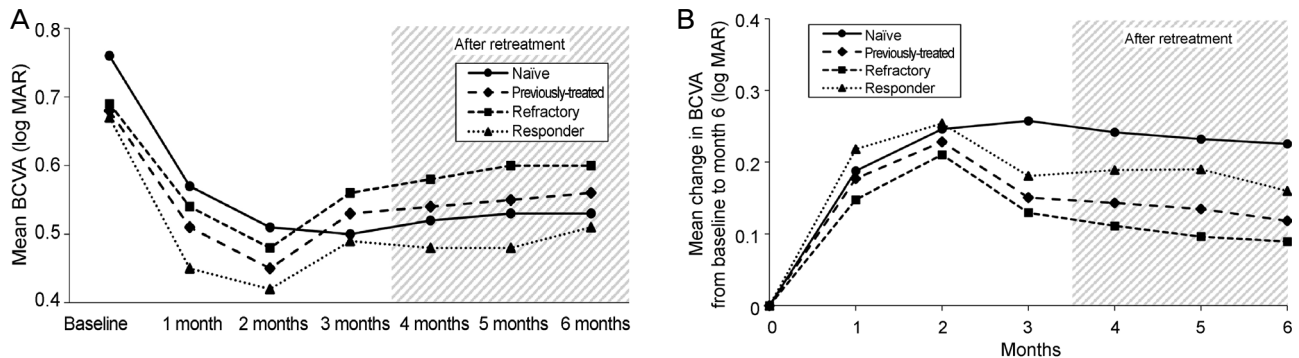
6개월간의 추적관찰 기간 동안 총 60안 중 1안에서 스테로이드 유발 백내장이 발생하였고, 3안에서 유리체내 텍사

**Table 2.** Number of patients of retreatment in each group

	Naïve	Previously-treated		<i>p</i> -value*
		Refractory	Responder	
Retreatment	18 (58.1)	16 (94.1)	6 (50.0)	0.016
No retreatment	13 (41.9)	1 (5.9)	6 (50.0)	
Total	31 (100.0)	17 (100.0)	12 (100.0)	

Values are presented as n (%) unless otherwise indicated.

\*Pearson's chi-squared test.

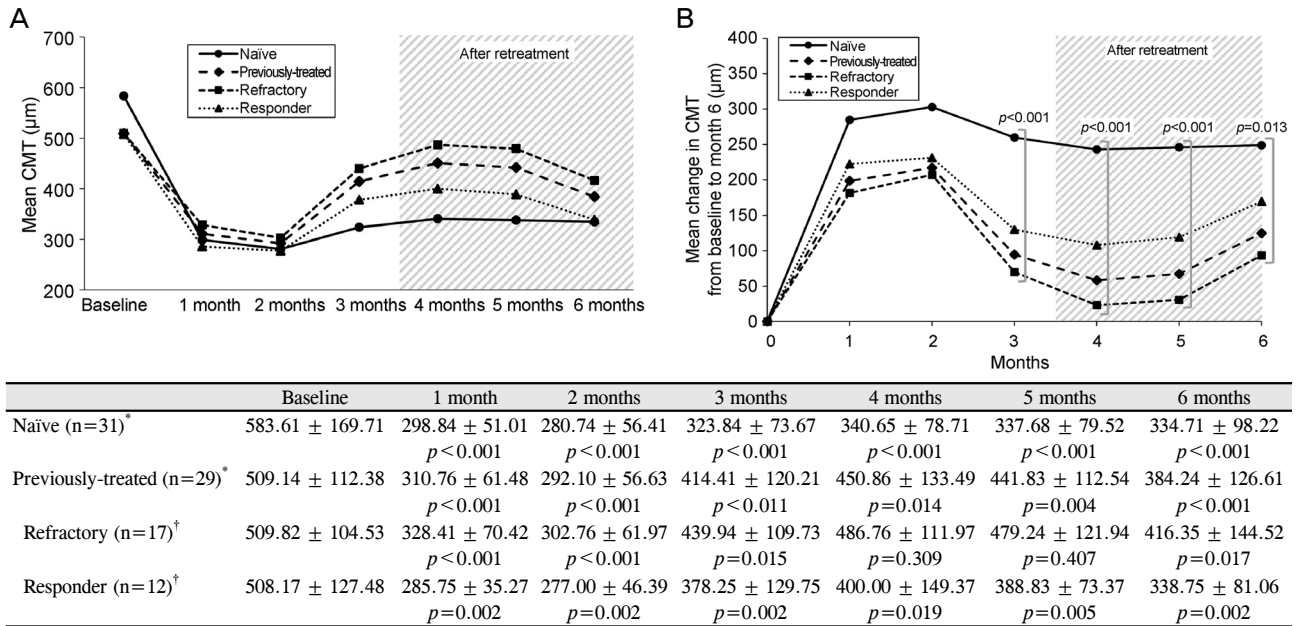


	Baseline	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	6 months
Naïve (n=31)*	0.76 ± 0.33	0.57 ± 0.30 $p=0.001$	0.51 ± 0.32 $p<0.001$	0.50 ± 0.34 $p<0.001$	0.52 ± 0.33 $p<0.001$	0.53 ± 0.35 $p<0.001$	0.53 ± 0.37 $p=0.002$
Previously-treated (n=29)*	0.68 ± 0.40	0.51 ± 0.38 $p<0.001$	0.45 ± 0.37 $p<0.001$	0.54 ± 0.38 $p<0.011$	0.54 ± 0.41 $p=0.011$	0.55 ± 0.45 $p=0.018$	0.56 ± 0.49 $p=0.078$
Refractory (n=17)†	0.69 ± 0.44	0.54 ± 0.45 $p=0.004$	0.48 ± 0.43 $p=0.003$	0.56 ± 0.42 $p=0.065$	0.58 ± 0.44 $p=0.061$	0.60 ± 0.50 $p=0.157$	0.60 ± 0.52 $p=0.209$
Responder (n=12)†	0.67 ± 0.35	0.45 ± 0.27 $p=0.002$	0.42 ± 0.29 $p=0.002$	0.49 ± 0.33 $p=0.067$	0.48 ± 0.36 $p=0.080$	0.48 ± 0.37 $p=0.086$	0.51 ± 0.44 $p=0.139$

BCVA, best corrected visual acuity; BCVA was presented in logMAR.

\*Paired *t*-test vs. baseline; †Wilcoxon signed rank test vs. baseline.

**Figure 1.** Mean change in BCVA. (A) Mean BCVA during the follow-up period. (B) Mean change in BCVA from baseline during the follow-up period. At each visit of 6-month follow-up, the BCVA improved significantly from baseline in the naïve group, while the refractory group and the responder group showed significant improvement for only 2 months.



CMT, central macular thickness.

\*Paired *t*-test vs. baseline; †Wilcoxon signed rank test vs. baseline.

**Figure 2.** Mean change in CMT. (A) Mean CMT during the follow-up period. (B) Mean change in CMT from baseline during the follow-up period. The CMT showed significant decrease at each visit in the naïve group and the responder group, and the refractory group showed decrease in CMT for only 3 months. There were significant differences between the groups at month 3, 4, 5 and 6 (*p* < 0.001 at month 3, 4 and 5, *p* = 0.013 at month 6).

메타손 삽입술 주입술 시행 후 20 mmHg 이상의 안압 상승을 보였으나 안압하강제 점안으로 충분히 안압 조절이 가능하였다. 치료 후 안압 상승을 보이기까지의 평균 기간은 첫 치료군에서 8주, 재치료군에서 4주로 나타났다. 그 외 안내염이나 망막박리 등의 합병증을 보인 환자는 없었다.

## 고 찰

유리체내 텍사메타손 삽입물은 2010년 Haller et al<sup>13</sup>에 의해 이루어진 GENEVA study를 통해 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종에서 그 효용성이 밝혀진 후로 임상에서 널리 사용되고 있다. 특히 유리체내 텍사메타손 삽입물을 주입한 군은 허위주사군(sham group)과 비교하였을 때 주사 후 약 60일째 최대의 시력개선효과를 보인 후 약 90일째까지 그 효과가 지속되는 양상을 나타내어, 유리체내 항혈관내피성장인자 주입술 등에 비해 적은 주사횟수로 동등한 효과를 얻을 수 있다는 이점이 있다.<sup>13</sup>

본 연구에서 첫 치료군 31명과 유리체내 항혈관내피성장인자 주사에 대한 난치군 17명, 반응군 12명의 환자를 대상으로 유리체내 텍사메타손 삽입술 주입술을 시행하였을 때, 치료 후 1개월과 2개월째에 모든 군에서 유의한 시력호전과 함께 중심와두께의 감소를 확인할 수 있었다. 이는 첫 치료인 환자뿐만 아니라 과거 유리체내 항혈관내피성장인

자 주입술의 반응 여부에 관계없이 망막정맥폐쇄로 인한 모든 황반부종 환자에 유리체내 텍사메타손 삽입물이 효과적일 수 있음을 시사한다. 또한 이것은 앞서 난치성 황반부종을 동반한 망막분지정맥폐쇄환자에서 유리체내 텍사메타손 삽입물이 효과적이었음을 보고한 Sharareh et al<sup>12</sup>이나 Sheu et al<sup>14</sup>의 연구와도 일치하는 결과였다.

망막정맥폐쇄에 의한 황반부종은 그 발병기전이 복잡한 것으로 알려져 있는데, 크게는 혈관 관류상태에 의한 변화와 이차적인 염증에 의한 변화로 구분할 수 있다. 황반부허혈로 인해서 혈관내피성장인자가 증가하여 부종을 야기할 수도 있지만, 혈관폐쇄로 인한 기계적인 손상에 대한 염증반응으로 안지오텐신과 프로스타글란딘, 인터루킨, 세포내부착단백질 등이 상승하여 염증성 부종을 초래하기도 한다. 유리체내 텍사메타손 삽입물은 혈관내피성장인자를 억제할 뿐만 아니라 다양한 염증성 사이토카인과 성장인자도 효과적으로 억제하는 작용을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>14</sup> 따라서 본 연구의 모든 환자에서 부종 개선효과가 있었으며, 특히 기존에 항혈관내피성장인자에 반응하지 않았던 환자에서도 효과가 있었던 것은 텍사메타손의 광범위한 치료효과에 의한 것이라고 설명할 수 있다.

한편, 첫 치료군에서는 재치료가 이루어지기 전 3개월 동안 유의한 시력호전이 계속 유지되는 반면, 난치군과 반응군에서는 유의한 시력호전이 2개월 밖에 유지되지 못했다

는 점에 주목할 필요가 있다. 각 군별 수정체상태에는 차이가 없었으므로 유리체내 텍사메타손 주사 이후 백내장 진행이 시력 변화의 차이에 영향을 미쳤을 가능성은 낮은 것으로 판단된다. 중심와두께의 변화를 보았을 때에도 치료 후 2개월까지는 세 군 간에 치료 효과의 유의한 차이를 보이지 않다가, 3개월째에는 난치군이 첫 치료군에 비해 그 치료 효과가 감소하는 모습을 보였다. 또 이러한 추세는 재치료가 이루어진 후인 4개월에서 6개월까지의 경과에서도 유지됨을 확인할 수 있다. 그리고 각 군에서 추적관찰 기간 동안 재치료가 필요했던 환자들의 비율은 첫 치료군에서 58.1%, 난치군에서 94.1%, 반응군에서 50.0%로, 난치군에서 특히 높은 수치를 보이는 것을 확인할 수 있었다. 하지만 난치군과 반응군을 포함하는 과거 치료군에서도 적극적인 재치료를 시행했을 때, 첫 치료 후 6개월째 경과관찰에서 재발로 인한 평균최대교정시력의 감소와 중심와두께 증가를 줄이는 안정적인 결과를 얻을 수 있었다. 이러한 결과를 종합해 보았을 때, 유리체내 텍사메타손 삽입물을 통한 시력 개선 효과는 난치군과 반응군을 포함하는 과거 치료군보다 첫 치료군에서 더 오래 지속되었으며, 해부학적인 치료효과는 첫 치료군과 반응군에서는 비슷하게 지속되었으나 난치군에서만 유의하게 짧게 지속된 것으로 요약할 수 있다.

과거 치료군이 첫 치료군보다 시력 개선 효과가 오래 지속되지 못한 것에 대해서는 다음과 같은 이유를 생각해 볼 수 있다. 첫째, 첫 치료군의 환자에 비해 망막정맥폐쇄 발병기간이 상대적으로 오래되어 만성적인 황반부 허혈과 염증반응으로 치료에 대한 효과가 제한적이었을 가능성이 있다. 둘째로는 항혈관내피성장인자 억제에 대한 내성(tachyphylaxis)의 문제이다. 주사 횟수에 관계없이 항혈관내피성장인자를 투여하게 되면 약제의 내성이 발생할 수 있는데, 이러한 기전으로 병변에 대식세포와 염증 세포들이 침윤되고 이들이 혈관내피성장인자뿐만 아니라 염증성 사이토카인 또한 분비하는 것으로 보고되었다.<sup>15-17</sup> 따라서 본 연구에서도 과거 항혈관내피성장인자 주입술을 받은 기왕력이 있는 환자들의 경우 약제에 의해 병변의 염증이 상대적으로 증가되어 있는 상태일 가능성이 있으며 따라서 텍사메타손의 치료에도 그 효과가 제한적이었을 가능성이 있다.

난치군이 반응군보다 해부학적인 치료효과가 오래 지속되지 못하였고 시력 개선 효과도 적게 나타났는데, 이는 황반부 허혈과 주변부 허혈의 비율이 난치군에서 반응군보다 유의하게 높았기 때문으로 생각해 볼 수 있다. 망막정맥폐쇄에서 허혈부 유무에 따른 예후 차이에 대한 연구는 주로 망막중심정맥폐쇄 환자를 대상으로 이루어져왔다. Ip et al<sup>18</sup>이나

Ozdek et al<sup>19</sup>의 연구에 따르면 망막중심정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자에서 유리체내 트리암시놀론 주입술을 시행하였을 때 허혈성군이 비허혈성군에 비해 그 시력 예후가 더욱 나쁜 것으로 나타났는데, 이것은 황반부의 허혈로 인한 광수용 세포의 손상에 따른 결과라고 하였다. 또 Wessel et al<sup>20</sup>은 당뇨망막병증에서 주변부의 허혈은 혈관내피성장인자의 분비를 촉진시켜 황반부종을 발생시키며, 주변부 허혈이 있는 군에서 없는 군에 비해 3.75배나 많은 황반부종이 발견되었다고 보고하였다. 이러한 연구 결과를 통해 볼 때, 황반부 및 주변부 허혈을 동반한 황반부종은 항혈관내피성장인자나 부신피질호르몬 치료에 대한 반응이 불충분하고, 치료 후에도 그 시력 예후가 나쁜 것으로 예상해 볼 수 있다.

본 연구는 황반부종을 동반한 망막분지정맥폐쇄 환자에서 기존 항혈관내피성장인자에 대한 반응 정도에 따른 유리체내 텍사메타손 삽입물의 치료 효과를 첫 치료군과 비교한 첫 연구라는 점에서 그 의의를 둔다. 하지만 본 연구에는 몇 가지 제한점이 존재한다. 먼저, 비교적 적은 수의 집단을 대상으로 후향적인 방법으로 연구가 이루어진 점을 들 수 있다. 따라서 첫 치료 환자의 경우 상대적으로 심한 임상양상을 보여 선택적으로 유리체내 텍사메타손 삽입물 치료를 시행 받았을 개연성이 있어서, 선택 비뚤림(selection bias)으로 인해 실제 첫 치료군의 치료 예후보다 더 나쁜 결과를 보였을 가능성이 있다. 또 6개월간의 추적관찰 기간 동안 경과의 악화를 보이는 경우 재치료를 시행하였기 때문에, 모든 군에서 한 번도 재치료가 시행되지 않은 3개월째까지의 결과가 재치료의 영향을 받지 않은 유리체내 텍사메타손 삽입물의 순수 치료 효과로 간주될 수 있겠다. 하지만 이후 6개월까지의 결과도 각 군에서 실제 임상에서의 재치료 기준에 따라 치료했을 때의 결과를 반영한다는 점에서는 의의를 갖는다고 할 수 있다. 다만 재치료를 위해 약동학적으로 약물효과를 기대하는 기간이 서로 다른 약제가 무작위로 사용되었기 때문에 재치료 효과를 해석할 때 비뚤림(bias)으로 작용할 수 있고 경과관찰기간도 결과에 영향을 미칠 수 있다는 점을 고려해야겠다.

향후 더 많은 환자군을 대상으로 일관된 재치료 프로토콜과 함께 장기적인 전향적 연구가 진행되고 치료 후 황반부종의 재발을 일으키는 위험인자들에 대한 분석도 이루어진다면, 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종의 치료에 대해 더욱 명확한 치료 방침을 제시할 수 있을 것이다.

마지막으로, 본 연구의 결과를 토대로 하여 임상에서 유리체내 텍사메타손 삽입물 치료는 모든 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자에게 좋은 대안으로 고려될 수 있으며, 그중 난치군을 치료할 때에는 반응군보다 그 치료 효과

가 짧게 지속됨을 고려하여 좀 더 주의 깊은 추적관찰과 함께 적극적인 재주사가 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina* 2013;33:901-10.
- 2) Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:133-41; discussion 141-3.
- 3) Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008; 33:111-31.
- 4) Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther* 2008;16:791-9.
- 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) 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.
- 7) Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, et al. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999;274:23463-7.
- 8) Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, et al. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. *Penn State Retina Research Group. Diabetes* 1998;47:1953-9.
- 9) Suzuki Y, Nakazawa M, Suzuki K, et al. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 2011;55: 256-63.
- 10) Guigou S, Hajjar C, Parrat E, et al. Multicenter Ozurdex(R) assessment for diabetic macular edema: MOZART study. *J Fr Ophthalmol* 2014;37:480-5.
- 11) Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone implants in patients with naïve or refractory diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2015;233:176-85.
- 12) Sharareh B, Gallemore R, Taban M, et al. Recalcitrant macular edema after intravitreal bevacizumab is responsive to an intravitreal dexamethasone implant in retinal vein occlusion. *Retina* 2013;33: 1227-31.
- 13) 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.
- 14) Sheu SJ, Wu TT, Horng YH. Efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant for treatment of refractory macular edema secondary to retinal vein occlusion in Taiwan. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31:461-7.
- 15) Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol* 2012;96:1-2.
- 16) Schaal S, Kaplan HJ, Tezel TH. Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? *Ophthalmology* 2008;115: 2199-205.
- 17) Shahsuvaryan ML. Therapeutic potential of intravitreal pharmacotherapy in retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2012;5:759-70.
- 18) Ip MS, Gottlieb JL, Kahana A, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1131-6.
- 19) Ozdek SC, Aydin B, Gürel G, et al. Effects of intravitreal triamcinolone injection on macular edema and visual prognosis in central retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol* 2005;26:27-34.
- 20) Wessel MM, Nair N, Aaker GD, et al. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2012; 96:694-8.

---

= 국문초록 =

## 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종에서 과거 베바시주맙 치료 반응도에 따른 덱사메타손 삽입물의 효과 비교

**목적:** 황반부종을 동반한 망막분지정맥폐쇄 환자에서 이전 베바시주맙 치료의 시행 여부 및 그 반응 정도에 따른 유리체내 덱사메타손 삽입물의 치료 효과의 차이를 알아보고자 한다.

**대상과 방법:** 황반부종을 동반한 망막분지정맥폐쇄로 유리체내 덱사메타손 삽입물 주입술 시행 후 6개월간 추적관찰이 가능했던 60명 60안을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 이 중 31명은 처음으로 치료를 받는 환자들(Naïve group)이었고, 29명은 유리체내 항혈관내피성장인자 주입술을 받은 적 있는 환자들(Previously-treated group)이었다. 이미 치료를 받았던 29명 중 17명은 이전 치료에서 반응이 없어 교체 투여한 난치군(Refractory group)이었으며, 12명은 이전 치료에서 반응을 보였으나 황반부종이 재발하여 교체 투여한 반응군(Responder group)이었다. 치료 후 6개월 동안 매달 각 군의 최대교정시력과 중심와두께 변화, 재치료 여부를 비교 분석하였다.

**결과:** 모든 군에서 첫 유리체내 덱사메타손 삽입물 주입술 후 재치료가 한 번도 이루어지지 않았던 초기 3개월 동안 비교에서 첫 치료군은 매달의 추적관찰 기간 동안 치료 전에 비해 유의한 시력 호전을 보였으나 난치군과 반응군에서는 초기 2개월에서만 유의한 시력 호전을 보였다. 중심와두께는 3개월 동안 세 군 모두 치료 전에 비해 유의한 감소를 보였지만, 중심와두께 변화량을 비교해 보았을 때 1, 2, 3개월째 모두 첫 치료군에서 감소의 폭이 다른 두 군에 비해 크게 나타났고, 3개월째의 중심와두께 변화량은 세 군 간의 유의한 차이를 보였다( $p<0.001$ ). 이후 부종의 재발로 재치료가 필요했던 경우도 첫 치료군에서 18안(58.1%), 난치군에서 16안(94.1%), 반응군에서 6안(50.0%)으로 세 군 간에 유의한 차이를 나타내었다( $p=0.016$ ).

**결론:** 유리체내 덱사메타손 삽입물 치료는 과거 치료 여부에 관계없이 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자에게 좋은 대안으로 고려될 수 있으며, 그중 과거 항혈관내피성장인자에 반응이 적었던 난치군을 치료할 때에는 반응군보다 그 치료 효과가 짧게 지속됨을 고려하여 좀 더 주의 깊은 추적관찰과 함께 적극적인 재주사를 계획할 필요가 있다.

〈대한안과학회지 2016;57(12):1910-1917〉

---