

망막정맥폐쇄에서 베바시주맙에 불응성인 황반부종에 대한 무보존제 트리암시놀론주입술의 효과

Effectiveness of Intravitreal Preservative-free Triamcinolone Injection for Refractory Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion

이창환 · 장무환 · 서영승

Chang Hwan Lee, MD, Moo Hwan Jang, MD, PhD, Young Seung Seo, MD, PhD

단국대학교 의과대학 단국대학교병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Dankook University Hospital, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose: To evaluate the efficacy of intravitreal preservative-free triamcinolone acetonide (Maquaid[®]) injection for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO) refractory to intravitreal bevacizumab injections.

Methods: This retrospective, observational study included 17 eyes of 17 patients with refractory macular edema secondary to RVO. The patients with macular edema unresponsive to intravitreal bevacizumab injections were treated with intravitreal preservative-free triamcinolone acetonide (Maquaid[®]) injection. Best-corrected visual acuity (BCVA) and central foveal thickness (CFT) based on optical coherence tomography were evaluated before intravitreal triamcinolone injection (IVTA), 1 month and 3 months after IVTA injection. Intraocular pressure (IOP) changes were analyzed up to 6 months.

Results: The logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR) BCVA was decreased from 0.56 ± 0.32 to 0.41 ± 0.32 after 1 month with statistical significance ($p = 0.006$) and to 0.47 ± 0.36 after 3 months of IVTA without statistical significance ($p = 0.204$). CFT was significantly improved from $474.82 \pm 91.91 \mu\text{m}$ to $262.58 \pm 60.11 \mu\text{m}$ after 1 month and to $339.58 \pm 152.48 \mu\text{m}$ after 3 months of IVTA injection ($p \leq 0.001$ and 0.005 , respectively). IOP was significantly increased from $13.11 \pm 2.66 \text{ mmHg}$ to $16.64 \pm 5.66 \text{ mmHg}$ after 1 month and to $17.05 \pm 7.21 \text{ mmHg}$ after 3 months of IVTA injection ($p = 0.024$ and 0.026 , respectively). Treatment-associated IOP elevation was manageable with antiglaucoma medications. IOP was $15.13 \pm 3.90 \text{ mmHg}$ after 6 months of IVTA injection ($p = 0.023$).

Conclusions: Intravitreal preservative-free triamcinolone (Maquaid[®]) Injection improves BCVA and reduces CFT in some patients with macular edema secondary to RVO refractory to intravitreal bevacizumab therapy. There were no serious vision-threatening complications associated with intravitreal preservative-free triamcinolone (Maquaid[®]) therapy during the study period. Intravitreal preservative-free triamcinolone (Maquaid[®]) could be considered as a treatment option for refractory macular edema associated with RVO.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(8):730-737

Keywords: Intraocular pressure, Intravitreal injection, Macular edema, Preservative-free triamcinolone, Retinal vein occlusion

■ Received: 2018. 3. 29. ■ Revised: 2018. 5. 17.

■ Accepted: 2018. 7. 19.

■ Address reprint requests to **Young Seung Seo, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Dankook University Hospital,
#201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea
Tel: 82-41-550-6497, Fax: 82-41-550-7050
E-mail: mailcarr@naver.com

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

망막정맥폐쇄는 망막혈관 질환 중 당뇨망막병증에 이어 두 번째로 흔한 질환이며 이 질환을 가진 환자에서 시력이 감소하는 가장 큰 원인은 황반부종이다.¹ 황반부종은 모세혈관내피세포의 밀착연접(tight junction)의 손상으로 인한 혈액망막장벽의 파괴, 유리체망막유착, 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)나 인터루킨-6

© 2018 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.

(interleukin-6) 등의 혈관투과성을 변화시키는 인자들이 망막색소상피세포, 모세혈관내피세포나 필러세포 등에서 분비되며, 스텔링 법칙에 의해 혈관 내에서 주변조직으로 액체의 이동이 유발되어 황반부종이 발생한다고 알려져 있다.²⁻⁴ 황반부종에 대한 치료 방법으로 Branch Vein Occlusion Study에서는 국소 누출에 의한 황반부종이 있는 경우 격자 레이저치료로 65%에서 2줄 이상의 시력 호전을 보고하였으나 황반부를 침범한 광범위의 황반부종이 존재하는 경우에는 큰 효과가 없다고 하였다.⁵ Central Vein Occlusion Study에서는 격자레이저 치료가 황반부종을 감소시키기는 하지만 시력의 호전을 보이지는 않았다고 하였다.⁶ 다른 치료 방법으로 유리체강 내 스테로이드주입술, 유리체강 내 항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) 주입술이 황반부종에 대한 치료로 사용되고 있다.

이전 연구에 따르면 Anti-VEGF 주입술은 유리체강 내 트리암시놀론(triamcinolone) 주입술과 거의 비슷하거나, 더 좋은 시력호전을 보여 최근에는 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종의 일차 치료로 anti-VEGF 주입술이 가장 많이 사용되고 있는 경향이다.⁷⁻¹⁰ 그러나 작용기간이 짧아서 주사 한번으로 황반부종을 완전히 호전시키기에는 부족하며, anti-VEGF에 반응이 좋지 않은 경우 환자에 따라 anti-VEGF를 반복적으로 안내 주사해야 하기 때문에 치료가 어렵다.¹¹⁻¹⁴ Campochiaro et al¹⁵은 망막정맥폐쇄 환자들을 라니비주맙(ranibizumab)으로 치료 후 장기간 경과관찰한 Branch retinal vein occlusion or central retinal vein occlusion (RETAIN) study 에서 환자들을 4년 동안 경과관찰하였을 때, 망막중심정맥폐쇄는 44%, 망막분지정맥폐쇄는 50%에서 황반부종의 관해를 보였다고 보고하였다. Kang et al¹⁶은 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 유리체강 내 베바시주맙 주입술의 반복성에 관련된 인자에 대한 연구에서 유리체강 내 베바시주맙주입술 1회 시행 후 황반부종이 1년 동안 재발하지 않았던 경우는 42.31%, 재발하여 2회 이상의 주입술이 필요하였던 경우는 57.69%였다고 보고하였다. 또한 이 연구는 환자의 초진 시력이 좋고, 황반중심과 폐쇄된 정맥의 거리가 가까우며, 황반분지폐쇄의 형태를 가진 경우에는 1회의 유리체강 내 베바시주맙주입술만으로 황반부종의 재발 없이 유지될 가능성이 높다고 보고하였다. Moon et al¹⁷은 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종에서 베바시주맙(bevacizumab) 치료를 하였을 때, 치료에 불응성을 보이는 예측인자에 대하여 총 107안을 대상으로 평균 경과관찰 기간 37.6개월 동안의 결과를 보고하였다. 베바시주맙에 불응성인 경우가 52.3%, 반응이 있는 경우는 47.7%였으며, 불응성인 경우 2년간 평균 12.2회의 베바시주맙 주사 횟수

를 보였고 반응이 있는 경우는 2년간 평균 3.7회의 주사 횟수를 보였다고 보고하였다. 이 연구에서 베바시주맙에 불응성인 경우 환자 나이가 더 고령이고 베바시주맙 주사 이전의 치료 기간이 길었다고 한다. 또한 치료에 불응성인 경우, 반응이 있는 경우에 비해 첫 주사 후 3개월 후에 최대 교정시력이 나쁘고 중심망막두께가 두꺼우며, 바깥경계막(external limiting membrane)의 비율이 크고 바깥얼기층(outer pexiform layer)의 파열 소견을 보였다고 하였다.

이에 저자들은 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종에 anti-VEGF 주입술을 시행하였으나 반응이 없거나 반응이 적은 경우 추가적으로 유리체 내 보존제가 없는 트리암시놀론주입술을 시행하여 치료 효과를 알아보고자 하였다. 본 연구에 사용한 마카이드[®](Maquaid[®], Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan)는 계면활성제와 보존제가 없는 트리암시놀론으로 유리체 내 주사용으로 국내에서 최초로 출시된 제제이다. 용해상태에서 트리암시놀론의 입자 모양이 기존의 보존제가 포함된 트리암시놀론과 다르고, 보존제가 없기에 안구 내 약동학(pharmacokinetics)이나 효과와 안정성이 기존의 보존제가 있는 트리암시놀론 제제와 다를 수 있다고 생각하여 저자들은 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종에서 무보존제 트리암시놀론인 마카이드[®]로 연구를 진행하였다.

대상과 방법

2016년 2월부터 2017년 1월까지 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종을 진단받은 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 임상연구심사위원회(institutional review board, IRB) 승인을 통해 진행되었으며, 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였다.

본 연구는 다음의 기준을 충족하는 환자들을 연구에 포함하였다: (1) 초기치료로 유리체강 내 베바시주맙(bevacizumab, 1.25 mg/0.05 mL) 주입술을 1회 이상 받았던 경우, (2) 베바시주맙에 불응성을 보였던 경우(치료 후 중심와두께[central foveal thickness, CFT]가 < 150 μ m 또는 치료 후에도 CFT > 250 μ m인 경우), (3) 트리암시놀론 주입 후 3개월 이상 경과관찰을 한 경우.

다음의 경우에는 연구대상에서 제외하였다: (1) 시력저하에 유의한 백내장이 있거나 과거 유리체절제술의 과거력이 있는 경우, (2) 안구 내 염증이 있었던 경우, (3) 습성황반변성, 증식성 당뇨망막병증, 망막전막 등과 같이 황반부 기능에 영향을 미칠 수 있는 다른 질환을 보이는 경우, (4) 녹내장성 시신경 변화가 있거나 녹내장 및 안압 상승의 과거력이 있는 경우.

대상 환자들의 첫 내원 시, 최대교정시력(best-corrected visual acuity, BCVA)을 측정하였고, 세극등을 이용한 안저 검사, 형광안저혈관조영술, 스펙트럼 도메인 빛간섭단층촬영(spectral domain optical coherence tomography [SD-OCT]; Zeiss Humphrey Instruments, Dublin, CA, USA)을 시행하였다. 치료 전후 중심망막두께의 측정은 SD-OCT 이미지 상에서 중심와 중심의 내경계막(internal limiting membrane)과 망막색소상피 사이의 수직거리로 측정하였으며, SD-OCT 기계 내에 내장된 프로그램을 사용하여 측정하였다. 최대교정시력은 스넬렌 차트를 이용하여 측정한 후, 통계학적 분석을 위하여 logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR)으로 변환하였다.

모든 유리체 내 주입술은 무균법으로 시행되었고, 대상 안을 proparacaine hydrochloride 0.5% (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, TX, USA)로 점안마취 후, 5% povidone-iodine solution을 이용하여 1분간 세척하고, 개검기를 눈꺼풀 사이에 끼운 상태에서 30계이지 주사바늘이 달린 1 mL 주사기를 이용하여 베바시주맙 1.5 mg/0.05 mL 또는 트리암시놀론 4 mg/0.1 mL를 유수정체안은 각막 윤부에서 3.5 mm, 인공수정체안은 각막 윤부에서 3.0 mm 떨어진 섬모체 평면부를 통해 주입하였다.

통계분석은 SPSS version 18.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA)의 Wilcoxon signed-rank test를 이용하였다. 0.05 미만의 p값을 통계적으로 유의한 값으로 정의하였다.

결 과

전체 17명의 17안이 연구대상에 포함되었다. 평균 나이는 64.9 ± 11.9세였으며, 10안(58.8%)이 남성이었다. 17명 중 고혈압 진단을 받은 환자가 5명이었고, 당뇨 진단을 받은 환자는 5명이었다. 13안(76.4%)에서 망막분지정맥폐쇄였고, 나머지 4안(23.6%)에서는 망막중심정맥폐쇄 소견을 보였다. 형광안저혈관조영술상 망막분지정맥폐쇄로 진단받은 13안 중 6안(46.2%)에서 허혈성 망막분지정맥폐쇄 소견을 보였고, 7안(53.8%)에서 비허혈성 망막분지정맥폐쇄 소견을 보였다. 그리고 망막중심정맥폐쇄로 진단받은 4안 중 1안(25%)에서 허혈성 망막중심정맥폐쇄 소견을 보였고, 3안(75%)에서 비허혈성 망막중심정맥폐쇄 소견을 보였다. 보존제가 없는 트리암시놀론의 유리체 내 주입술을 시행받기 전에 베바시주맙의 평균 주입 횟수는 1.82 ± 1.07회였다 (Table 1).

보존제가 없는 트리암시놀론주입술은 첫 베바시주맙 주입 후 평균 16.58 ± 9.10주 후에 이루어졌다. 초진 시 평균 최대교정시력은 logMAR 0.57 ± 0.38이었으며, 초진 시 평

균 중심와두께는 585.64 ± 154.69 μm였다. 트리암시놀론주입술의 시행 직전 시 평균 최대교정시력은 logMAR 0.56 ± 0.32였으며, 평균 중심와두께는 474.82 ± 91.91 μm였다. 트리암시놀론 주입한지 1개월 후, 평균 최대교정시력은 logMAR 0.41 ± 0.32로 통계적으로 유의하게 호전되었고(p=0.006) 3개월 후에는 logMAR 0.47 ± 0.36으로 호전되었으나, 통계학적으로는 유의하지 않았다(p=0.204) (Fig. 1A). 평균 중심와두께는 트리암시놀론주입술 후 1개월째 262.58 ± 60.11 μm, 3개월째 339.58 ± 152.48 μm로 통계적으로 유의한 호전을 보였다(p≤0.001, 0.005) (Fig. 1B). 안압은 초진 시 평균 12.88 ± 3.68 mmHg, 트리암시놀론 주입술 직전 평균 13.11 ± 2.66 mmHg였다. 트리암시놀론 주입 1개월 후, 평균 안압은 16.64 ± 5.66 mmHg로 통계적으로 유의하게 높아졌고 3개월째 평균 안압 역시 17.05 ± 7.21 mmHg로 통계적으로 유의하게 높았다(p=0.024, 0.026) (Fig. 2). 경과관찰이 되지 않은 2안을 제외한 15안의 6개월째 평균 안압은 15.13 ± 3.90 mmHg로 통계적으로 유의한 상승 소견을 보였다(p=0.023).

3안(17.6%)에서 트리암시놀론 주입 후 3개월째에 트리암

Table 1. Baseline characteristics of patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion that was refractory to intravitreal bevacizumab therapy (n = 17 eyes)

	Data
Age (years)	64.9 ± 11.9
Gender (male:female)	10:7
Classification	
Branch RVO (n, %)	13 (76.4)
Central RVO (n, %)	4 (23.6)
Type	
Non-ischemic type	10
Ischemic type	7
Baseline BCVA (logMAR)	0.57 ± 0.38
Mean baseline CFT (μm)*	585.64 ± 154.69
Baseline IOP (mmHg)	12.88 ± 3.68
BCVA (logMAR) before IVTA	0.56 ± 0.32
Mean CFT (μm) before IVTA†	474.82 ± 91.91
IOP before IVTA	13.11 ± 2.66
Phakic (n, %)	12 (70.5)
Number of bevacizumab injections before IVTA (N)	1.82 ± 1.07
Time from IVBI to IVTA (week)	16.58 ± 9.10

Values are presented as mean ± standard deviation (SD) or n (%) unless otherwise indicated.

RVO = retinal vein occlusion; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; CFT = central foveal thickness; IOP = intraocular pressure; IVTA = intravitreal triamcinolone injection; IVBI = intravitreal bevacizumab injection.

*Mean baseline CFT ± SD (μm) before intravitreal bevacizumab injection; †Mean CFT ± SD (μm) just before IVTA.

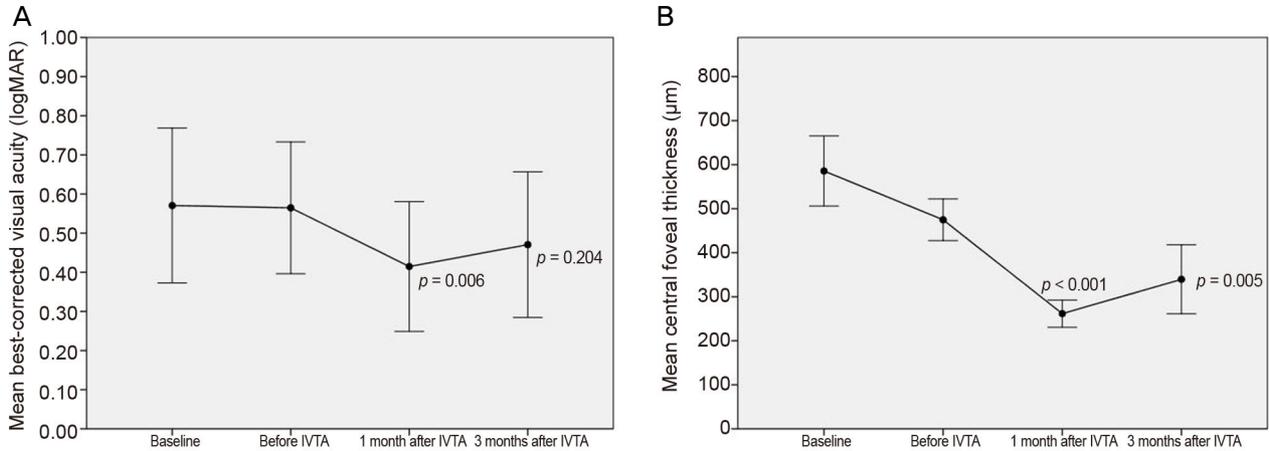


Figure 1. Changes in logarithm of the minimal angle of resolution best-corrected visual acuity and central foveal thickness in eyes with macular edema secondary to retinal vein occlusion. Measurements were made at diagnosis (baseline), before intravitreal triamcinolone injection (IVTA) which is after intravitreal bevacizumab injections, 1 month after IVTA, and 3 months after IVTA. (A) Although the visual acuity was significantly improved 1 month after IVTA, no statistical significance was found 3 months after IVTA. (B) The central foveal thickness was significantly improved after IVTA (Wilcoxon signed-rank test).

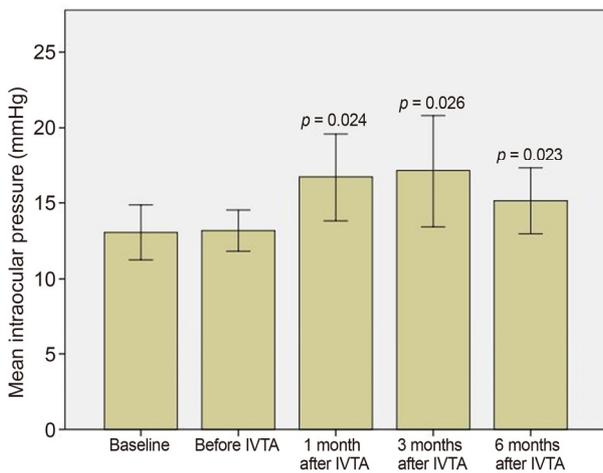


Figure 2. Changes in intraocular pressure in eyes with macular edema secondary to retinal vein occlusion. Measurements were made at diagnosis (baseline), before intravitreal triamcinolone injection (IVTA) which is after intravitreal bevacizumab injections, 1 month after IVTA, 3 months after IVTA, and 6 months after IVTA. The intraocular pressure was significantly increased after IVTA (Wilcoxon signed-rank test).

시놀론 주입 직전의 시력에 비해서 3줄 이상의 시력호전을 보였으며, 5안(29.4%)은 2줄 이하의 호전을 보였다. 2안(11.7%)에서는 2줄 이상의 시력저하를 보였다.

Fig. 3은 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종을 보였던 환자에서 베바시주맙주입술 후에는 반응이 없었으나 보존제가 없는 트리암시놀론주입술에 반응이 있었던 대표적인 증례를 보여준다. 안 내 주입술과 관련하여, 안압상승 외에 무균성 안내염, 외상성 렌즈 손상, 망막박리 또는 전신부작용

등은 관찰되지 않았다.

트리암시놀론 주입 후 3개월 동안 5안(29.4%)에서 안압 상승이 확인되었다. 이 환자들에 대해서는 점안 안압하강제를 사용하여 모두 안압이 잘 조절되었으며, 추가적으로 처치가 필요한 경우는 없었다. 마지막으로 폐쇄부위에 따른 차이가 있을 수 있음을 고려하여 망막분지정맥폐쇄군만 따로 분석을 시행하여 보았으나 망막중심정맥폐쇄를 함께 분석한 결과와 다른 결과를 보여주지 않았다(Table 2).

고 찰

이전까지 안과에서 사용하던 트리암시놀론은 기존에 상용화된 안과용 주사제 제품이 없어 근육 및 관절 주사용으로 나온 트리암시놀론으로 유리체강 내 주사술을 시행해 왔다. 그러나 근주용 트리암시놀론 제제의 경우 용매로 쓰이는 carmellose, 균일한 현탁액으로 만드는 계면활성제인 polysorbate 80, 보존제로 사용되는 benzyl alcohol 등 여러 첨가물이 함유되어 있다. 용매로 쓰이는 carmellose는 안압을 상승시킨다는 보고가 있으며, 특히 보존제인 benzyl alcohol은 안내 독성을 유발한다는 보고가 있다.¹⁸

다른 연구를 살펴보면, Otsuka et al¹⁹은 보존제가 있는 트리암시놀론의 유리체 내 주입 시 보존제와 입자에 의한 기계적 스트레스가 interleukin-6 및 interleukin-8를 증가시키는 원인이 되어 무균성 안내염을 일으킬 수 있다고 하였다. 또한 Maia et al²⁰은 보존제가 들어있는 트리암시놀론과 보존제가 없는 트리암시놀론의 유리체 내 효과를 비교하였을 때 보존제가 있는 경우 무균성 안내염의 발생률이 6배

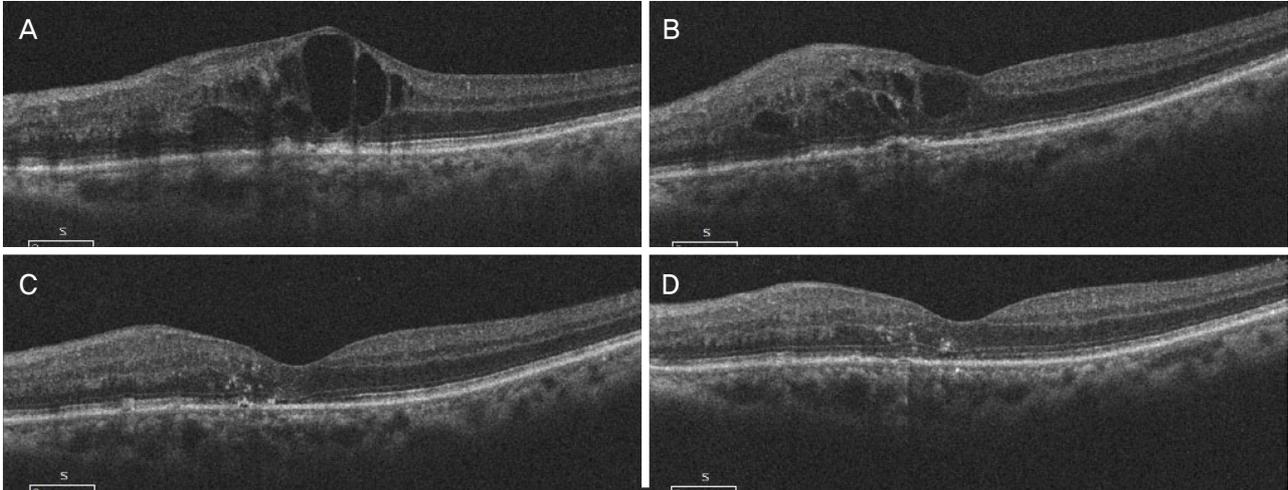


Figure 3. Optical coherence tomography (OCT) images of an eye diagnosed with refractory macular edema secondary to central retinal vein occlusion. (A) Compared to baseline. (B) Macular edema remained after 2 consecutive intravitreal bevacizumab injections. (C) A marked decrease in macular edema was noted 1 month after an intravitreal injection of triamcinolone. (D) OCT showed a flat macula without macular edema 3 month after an intravitreal injection of triamcinolone.

Table 2. Changes in logarithm of central foveal thickness and the minimal angle of resolution best-corrected visual acuity and intraocular pressure in eyes with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (n = 13 eyes)

	BCVA (logMAR)	<i>p</i> -value*	CFT (μm)	<i>p</i> -value*	IOP (mmHg)	<i>p</i> -value*
Baseline	0.61 ± 0.38		597.07 ± 169.15		11.69 ± 2.81	
Before IVTA	0.50 ± 0.29		474.92 ± 95.20		12.69 ± 2.52	
1 M after IVTA	0.37 ± 0.28	0.010	263.61 ± 66.50	0.001	16.69 ± 5.83	0.039
3 M after IVTA	0.42 ± 0.33	0.197	371.46 ± 160.84	0.023	15.23 ± 6.15	0.178
6 M after IVTA					15.00 ± 3.83	0.021

BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; CFT = central foveal thickness; IOP = intraocular pressure; M = month; IVTA = intravitreal triamcinolone injection.

*Wilcoxon signed-rank test.

높았음을 보고하였다(7.3% vs. 1.2%). 마지막으로 Chang et al²¹은 benzyl alcohol을 함유한 트리암시놀론을 유리체 내 주사로 사용하였을 때 benzyl alcohol이 세포독성을 일으키고 망막색소상피에 손상을 주므로 안 내 주사 시에 보존제가 없는 제제를 사용할 것을 권고하였다. 본 연구에서는 3개월간 경과관찰 동안 망막색소상피의 변화가 있는 환자들은 보이지 않았으며, 무균성 안내염도 발생하지 않았다. 저자들은 보존제가 없는 제제가 보존제가 들어있는 기존의 제제보다 더 안전할 것으로 생각하였지만 보존제가 없는 제제의 부작용에 대해서는 더 장기적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

보존제가 없는 트리암시놀론이 기존의 제제와 또 다른 차이점은 계면활성제가 없다는 것인데 백색의 결정 입자로 이루어진 코르티코스테로이드인 트리암시놀론 아세테이트는 물에 잘 녹지 않는 성질을 가지고 있어 균일한 현탁액으로 만들어 주는 계면활성제가 없으면 트리암시놀론 입자들이 뭉쳐 덩어리를 만들어 침강하게 된다. 그러나 Shimamura

et al²²에 따르면 본 연구에 사용된 보존제가 없는 트리암시놀론 제제인 마카이드[®]는 전자현미경상 입자에 공동이 없어 입자 크기 분포가 보존제와 계면활성제가 있는 트리암시놀론의 입자 크기 분포와 유사하고, 계면활성제가 없음에도 불구하고 입자들이 뭉친 덩어리가 될 만들어지기 때문에 침강이 적어 유리체수술 시 유리체의 가시화에 유용하다고 하였다. 하지만 황반부종의 치료에 있어 마카이드[®]가 안구 내에서 기존의 보존제가 있는 트리암시놀론과 어떤 약동학적 차이가 있는지에 대해서는 더 연구해 볼 가치가 있을 것으로 생각된다.

본 연구 결과 베바시주맙으로 호전되지 않는 망막정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 유리체 내 마카이드[®] 주입술은 단기적으로 유의한 효과를 보였다. 중심와두께는 3개월까지 유의한 호전을 보였고, 최대교정시력은 주사술 후 1개월째 유의한 호전을 보였지만 3개월까지 유의한 호전이 지속되지는 않았다. 이는 시력 예후가 다른 망막분지정맥폐쇄, 비허혈성 망막중심정맥폐쇄, 허혈성 망막중심정맥폐쇄를 함

게 분석하였기 때문일 수도 있어 저자들은 이를 고려하여 망막분지정맥폐쇄군만 따로 분석하였으나 시력 예후에 대한 결과 차이는 없었다. 본 연구의 증례 수가 적은 영향이 있을 것으로 생각되나 그래도 전반적으로 호전되는 경향을 보여, 망막정맥폐쇄에서 유리체 내 마카이드® 주입술이 베바시주맵으로 호전되지 않는 불응성 황반부종에 효과가 있음을 알 수 있었다. 추후 3개월마다 유리체 내 마카이드® 주입술을 시행하여 6개월 내지 그 이상 기간의 치료 효과를 분석해 보면 유의한 시력호전을 보일 것으로 생각된다.

망막정맥폐쇄에서 발생하는 황반부종에 VEGF뿐만 아니라 interleukin-6나 interleukin-8 등의 여러 가지 사이토카인도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.^{23,24} 베바시주맵과 달리 트리암시놀론은 VEGF 뿐만 아니라 prostaglandin, interleukin, VEGF, protein kinase C 등의 인자를 억제함으로써 혈액망막장벽의 붕괴를 막는 것으로 보고되었을 뿐만 아니라, 빛간섭단층촬영을 이용한 일련의 연구에서 수 주 내에 황반부의 해부학적인 호전을 얻을 수 있다고 보고되었다.²⁵⁻²⁷ 트리암시놀론이 베바시주맵과 다른 기전으로 황반부종에 효과가 있으므로, 본 연구의 결과와 같이 베바시주맵으로 호전되지 않는 황반부종에 트리암시놀론이 효과를 나타낼 수 있는 것으로 생각된다. Ahn and Choi²⁸는 분지망막정맥폐쇄에서 동반된 불응성 황반부종에 유리체 내 트리암시놀론 주사의 단기 효과가 있음을 보고했는데 보존제가 없는 트리암시놀론을 사용한 본 연구에서도 망막정맥폐쇄에서의 불응성 황반부종에 효과가 있었다.

Wingate et al²⁹은 유리체 내 트리암시놀론주사술 후 3개월 동안 주사술을 시행받은 환자의 30%에서 5 mmHg 이상의 유의한 안압상승을 보고하였다. Aref et al³⁰은 망막폐쇄로 인한 황반부종에서 유리체 내 트리암시놀론주사술 후 안압상승의 위험 요인으로 트리암시놀론 용량, 젊은 연령, 초기 안압이 높은 경우이며, 이러한 위험요인이 있는 환자들의 경우 트리암시놀론의 용량을 줄이고 주의 깊은 경과 관찰이 필요함을 보고하였다. 이러한 스테로이드에 의한 안압상승은 일반적으로 방수 유출의 장애에 의하여 발생한다고 한다. 기전은 아직 확실하지 않지만 스테로이드에 의한 세포외기질의 변화로 생리적 부종을 일으켜 섬유주를 폐쇄하거나 스테로이드가 섬유주 내피의 탐식작용을 억제해 섬유주에 방수의 찌꺼기의 축적을 한다는 가설이 있다.³¹ 본 연구 결과 역시 유리체 내 보존제가 없는 트리암시놀론 주사 후 3개월까지 유의한 안압상승이 있었다. 다행히 안압상승이 있었던 환자들 모두 안압하강제로 안압이 조절되었으나 본 연구에서 경과관찰이 6개월까지 가능했던 환자들의 평균 안압이 트리암시놀론주입술 전보다 올라간 결과를 보였다. 추후 장기적인 연구가 필요하겠지만 이전 연

구들과 종합해 볼 때 초기 안압이 높거나, 젊은 연령인 환자의 경우 트리암시놀론 용량을 줄인다거나 예방적으로 안압하강제를 사용하는 것도 고려해 볼 수 있겠다.

본 연구는 베바시주맵 치료에 반응하지 않거나, 반응이 적거나, 잦은 재발을 하여 반복적인 유리체 내 주사를 하는 환자들에 대하여 망막정맥폐쇄를 폐쇄부위에 따라 분류하지 않고 연구를 진행하였다. 저자들은 질병의 원인 및 혈관 폐쇄의 위치가 다르지만, 황반부종의 알려진 기전은 비슷하다고 판단해 연구 디자인을 치료에 중점을 두고 망막분지정맥폐쇄와 망막중심정맥폐쇄를 구분하지 않았다. 이러한 제한점으로 저자들은 추가적으로 망막분지정맥폐쇄군만 분석을 해 보았으나 증례 수가 적어서 유의한 결과를 얻지 못하였다. 본 연구의 다른 제한점으로는 후향적 연구이며, 전체 대상 환자 수가 적었다는 점 및 3개월의 단기간 경과관찰이었다는 점이 있다. 추후 많은 환자를 대상으로 장기간 경과관찰을 통해 장기적인 효과 및 합병증에 대한 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

결론적으로, 본 연구는 베바시주맵에 반응하지 않을 경우 대안적 치료로써 트리암시놀론의 가능성을 보여주었다. 그리고 본 연구에서 사용한 보존제가 없는 트리암시놀론은 첨가물이 없어 안 내의 세포독성을 최소한으로 줄여 안전하게 작용할 것으로 생각되며 무균성 안내염 같은 심각한 합병증의 발생률도 감소시킬 것으로 생각된다. 뿐만 아니라 본 연구 결과, 치료 후 3개월까지 통계적으로 유의하게 중심와두께 호전과 안압상승이 있어 본 연구에 사용한 보존제가 없는 트리암시놀론의 작용이 최소 3개월 이상 지속됨을 알 수 있었다. 비록 본 연구에서 안압상승이 있는 환자의 경우 안압하강제로 안압이 모두 조절되었지만 보존제가 없는 트리암시놀론 역시 스테로이드 제제로서 안압상승은 안과 의사로서 주의 깊게 살펴볼 필요가 있으며, 안압상승 시 안압하강제의 사용이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol 1996;114:1243-7.
- 2) Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. Curr Eye Res 2008;33:111-31.
- 3) 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;104:256-61.
- 4) Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. PLoS One 2009;4:e8158.

- 5) Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
- 6) 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.
- 7) Guthoff R, Meigen T, Hennemann K, Schrader W. Comparison of bevacizumab and triamcinolone for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion in a pair-matched analysis. *Ophthalmologica* 2010;224:319-24.
- 8) Ding X, Li J, Hu X, et al. Prospective study of intravitreal triamcinolone acetonide versus bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31:838-45.
- 9) Demir M, Dirim B, Acar Z, et al. Comparison of the effects of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide in the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol* 2014;62:279-83.
- 10) Campa C, Alivernini G, Bolletta E, et al. Anti-VEGF therapy for retinal vein occlusions. *Curr Drug Targets* 2016;17:328-36.
- 11) Lim HB, Kim MS, Jo YJ, Kim JY. Prediction of retinal ischemia in branch retinal vein occlusion: spectral-domain optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:6622-9.
- 12) Hanada N, Iijima H, Sakurada Y, Imasawa M. Recurrence of macular edema associated with branch retinal vein occlusion after intravitreal bevacizumab. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56:165-74.
- 13) Kondo M, Kondo N, Ito Y, et al. Intravitreal injection of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results after 12 months and multiple regression analysis. *Retina* 2009;29:1242-8.
- 14) Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, et al. Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina* 2007;27:426-31.
- 15) Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology* 2014;121:209-19.
- 16) Kang TK, Kim YC, Kim KS. Factors related to repeatability of intravitreal bevacizumab injections in branch retinal vein occlusion macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1580-5.
- 17) Moon BG, Cho AR, Kim YN, Kim JG. Predictors of refractory macular edema after branch retinal vein occlusion following intravitreal bevacizumab. *Retina* 2018;38:1166-74.
- 18) Zhu MD, Cai FY. Development of experimental chronic intraocular hypertension in the rabbit. *Aust N Z J Ophthalmol* 1992;20:225-34.
- 19) Otsuka H, Kawano H, Sonoda S, et al. Particle-induced endophthalmitis: possible mechanisms of sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:1758-66.
- 20) Maia M, Farah ME, Belfort RN, et al. Effects of intravitreal triamcinolone acetonide injection with and without preservative. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1122-4.
- 21) Chang YS, Wu CL, Tseng SH, et al. In vitro benzyl alcohol cytotoxicity: implications for intravitreal use of triamcinolone acetonide. *Exp Eye Res* 2008;86:942-50.
- 22) Shimamura S, Kawai K, Odontuya D, Ichihashi T. A comparison of characteristic properties and qualitative difference between three kinds of triamcinolone acetonide. *Tokai J Exp Clin Med* 2017;42:67-70.
- 23) Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2008;22:42-8.
- 24) Fonollosa A, Garcia-Arumi J, Santos E, et al. Vitreous levels of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in macular oedema with branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2010;24:1284-90.
- 25) Lee H, Shah GK. Intravitreal triamcinolone as primary treatment of cystoid macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:551-5.
- 26) Yepremyan M, Wertz FD, Tivnan T, et al. Early treatment of cystoid macular edema secondary to branch retinal vein occlusion with triamcinolone acetonide. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:30-6.
- 27) Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 2005;19:65-71.
- 28) Ahn HM, Choi KS. Short-term effectiveness of intravitreal triamcinolone injection for refractory macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:1731-7.
- 29) Wingate RJ, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999;27:431-2.
- 30) Aref AA, Scott IU, Oden NL, et al. Incidence, risk factors, and timing of elevated intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection for macular edema secondary to retinal vein occlusion: SCORE Study Report 15. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:1022-9.
- 31) Shaarawy T, Sherwood M, Hitchings R, Crowston J. *Glaucoma*, 2nd ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders, 2014; 438.

= 국문초록 =

망막정맥폐쇄에서 베바시주맵에 불응성인 황반부종에 대한 무보존제 트리암시놀론주입술의 효과

목적: 망막정맥폐쇄에서 유리체 내 베바시주맵주입술에 반응하지 않는 황반부종에 대한 치료로 유리체 내 무보존제 트리암시놀론(마카이드[®]) 주입술의 효과를 알아보려고 하였다.

대상과 방법: 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종으로 진단받고 유리체 내 베바시주맵주입술을 시행받은 환자 중 치료 효과가 나타나지 않아 유리체 내 무보존제 트리암시놀론(마카이드[®]) 주입술을 시행받은 17명 17안의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 트리암시놀론 주입술 전과 주입술 후 1개월, 3개월째 최대교정시력 및 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography, OCT)상 소견 등을 분석하였고 안압은 6개월까지 변화 추이를 분석하였다.

결과: 대상 환자들의 최대교정시력(logarithm of the minimal angle of resolution, logMAR)은 치료 전 logMAR 0.56 ± 0.32에서 1개월 후 logMAR 0.41 ± 0.32로 통계적으로 유의한 호전을 보였고($p=0.006$), 3개월 후에는 logMAR 0.47 ± 0.36으로 좋아지는 경향을 보였으나 통계학적으로는 유의하지 않았다($p=0.204$). OCT상 중심와두께(central foveal thickness)는 치료 전 474.82 ± 91.91 μm에서 1개월 후 262.58 ± 60.11 μm, 3개월 후 339.58 ± 152.48 μm로 통계적으로 유의한 호전을 보였다($p\leq 0.001, 0.005$). 안압(intraocular pressure)은 치료 전 13.11 ± 2.66 mmHg에서 1개월 후 16.64 ± 5.66 mmHg, 3개월 후 17.05 ± 7.21 mmHg로 통계적으로 유의하게 상승된 소견을 보였다($p=0.024, 0.026$). 안압이 상승된 환자들은 안압하강제를 사용한 후 안압이 모두 조절되었으며, 치료 6개월 후 안압은 15.13 ± 3.90 mmHg로 통계적으로 유의한 상승을 보였다($p=0.023$).

결론: 망막정맥폐쇄에 동반된 황반부종 중 유리체 내 베바시주맵에 반응하지 않는 환자들에 있어 유리체 내 무보존제 트리암시놀론(마카이드[®]) 주입술은 최대교정시력과 중심와두께에 호전 소견을 보였으며 보존제로 인한 안 내 부작용을 최소화할 수 있어 안전한 치료 방법으로 제안될 수 있겠다.

<대한안과학회지 2018;59(8):730-737>