

## 망막분지정맥폐쇄 황반부종에서 세 가지 유리체강 내 약물주입술의 단기 효과 비교

### A Comparison of Three Intravitreal Modalities of Branch Retinal Vein Occlusion Macular Edema

송 한 · 송희준 · 양지호 · 김도균

Han Song, MD, Hee Jun Song, MD, Ji Ho Yang, MD, Do Gyun Kim, MD, PhD

명지병원 안과

Department of Ophthalmology, Myongji Hospital, Goyang, Korea

**Purpose:** Short-term results regarding the efficacy of intravitreal bevacizumab, dexamethasone implants, and triamcinolone-bevacizumab in macular edema (ME) secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO) were compared.

**Methods:** This study included 30 eyes of with BRVO and ME. Patients received the following treatments: 1.25 mg of bevacizumab (group 1, n = 9), 0.7 mg of dexamethasone as an implant (group 2, n = 12), or a combination of 2 mg of triamcinolone acetonide and 1.25 mg of bevacizumab (group 3, n = 9). Measurements of visual acuity and central macular thickness (CMT) with optical coherence tomography were performed at baseline, and at 1 and 3 months injection.

**Results:** Compared to baseline, the CMT was significantly decreased in all groups by  $326.32 \pm 149.32$ ,  $311.50 \pm 58.54$ , and  $282 \pm 28.21$ , respectively, at 1 month and  $407 \pm 160$ ,  $348 \pm 108$ , and  $289 \pm 66$ , respectively, at 3 months, but there was no significant difference within each group. Compared to baseline, best-corrected visual acuity (BCVA) was significantly increased in all groups at 1 month and 3 months. Using post hoc analysis, there was no significant difference in the degrees of BCVA gain, but in degrees of CMT reduction, groups 2 and 3 were significantly higher than group 1 at 1 month and only group 3 was significantly higher than group 1 at 3 months ( $p < 0.017$ ).

**Conclusions:** The intravitreal injection of bevacizumab, a dexamethasone implant, or a combination of triamcinolone-bevacizumab could be effectively used in the treatment of ME due to BRVO. For ME, steroid treatment showed a greater reduction percentage, and in the case of the triamcinolone-bevacizumab combination, we could cover the short half-life of bevacizumab and the complications of steroid use. In severe cases of ME, an intravitreal dexamethasone implant or a combination of triamcinolone and bevacizumab can be considered as the first-line therapy.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(9):834-841

**Keywords:** Bevacizumab, Branch retinal vein occlusion, Dexamethasone implant, Triamcinolone

- Received: 2018. 5. 17.      ■ Revised: 2018. 6. 23.
- Accepted: 2018. 8. 28.
- Address reprint requests to **Do Gyun Kim, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, Myongji Hospital,  
#55 Hwasu-ro 14beon-gil, Deogyang-gu, Goyang 10475, Korea  
Tel: 82-31-810-6250, Fax: 82-31-810-0500  
E-mail: Kimdk89@empas.com

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

망막정맥폐쇄는 당뇨망막병증 다음으로 흔하게 발생하는 망막의 혈관질환이다.<sup>1</sup> 일반적으로 망막분지정맥폐쇄의 자연경과 및 시력예후는 양호한 것으로 알려져 있다.<sup>2</sup> 그러나 유리체출혈, 황반부종, 황반부 비관류 등이 동반되었을 경우 지속적인 시력 저하를 보일 수 있으며, 특히 황반부종은 시력 저하의 가장 흔한 원인이다.<sup>3</sup> 황반부종이 발생하는 주된 기전 중 하나는 혈관내피성장인자의 증가이다. 증가

한 혈관내피성장인자는 혈액망막장벽을 파괴시키고, 누출을 유발함으로써 황반부종을 일으키는 것으로 알려져 있다.<sup>4,5</sup> 이러한 이유로 베바시주맵, 라니비주맵 등 유리체내 항혈관내피성장인자주입술은 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종에 대한 치료로 많이 이용되고 있다. 하지만 치료를 효과적으로 시행하기 위해서는 자주 경과관찰하며 부종의 재발을 확인해야 하고 1-3개월 간격으로 주입술을 지속해야 한다는 제한점이 있다.<sup>6</sup> 스테로이드는 항혈관내피성장인자와는 다른 기전으로 황반부종을 치료하는데, 염증매개물들의 발현을 억제하고 염증반응경로를 차단함과 동시에 유리체내의 혈관내피 성장인자 농도를 낮추는 것이 주된 기전이다.<sup>7,8</sup> 유리체강 내 스테로이드 주입은 트리암시놀론이 많이 사용되어 왔으며 최근 들어 텍사메타손 삽입물의 치료 효과에 대한 긍정적인 연구가 많이 보고되고 있다.<sup>9</sup> 트리암시놀론의 경우 단독으로 주입하기도 하지만 베바시주맵과 함께 주사하여 베바시주맵의 짧은 반감기를 보완하고, 스테로이드의 황반부종 감소 효과를 동시에 얻고 있다.<sup>10</sup> Ehrlich et al<sup>10</sup>은 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 트리암시놀론과 베바시주맵을 같이 주사하였으며 필요한 트리암시놀론의 용량을 낮춤으로 트리암시놀론으로 인한 안압상승 등의 부작용을 줄일 수 있었다. 텍사메타손은 강력한 역가의 스테로이드로써, 유리체강 내 텍사메타손 삽입물은 망막정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 약물치료로써 가장 먼저 승인 받았으며 약 6개월에 걸쳐 지속적으로 효과를 나타내는 것으로 보고되었다.<sup>11-13</sup> 하지만 스테로이드 제제는 백내장이나 안압상승으로 인한 녹내장 등의 합병증이 있다. 이처럼 현재 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종의 치료에 사용되는 유리체강 내 주입 약물은 다양하며 각 약물 사이의 치료 효과와 지속 기간 등을 비교한 연구들이 많이 보고되고 있다.<sup>14,15</sup> 본 저자들은 망막분지정맥폐쇄에 합병된 황반부종의 치료에 있어서 단기간 임상연구로 유리체강 내 베바시주맵, 텍사메타손 삽입물, 트리암시놀론-베바시주맵혼합주입술의 치료 효과 및 안정성을 비교하고자 하였다.

## 대상과 방법

본 연구는 헬싱키선언에 부합하도록 진행되었으며, 명지병원 기관윤리심의위원회 승인을 받아 진행하였다(MJH201805003). 2014년 3월부터 2017년 12월까지 본원에서 망막분지정맥폐쇄로 진단받은 환자 중 황반부종이 합병되어 유리체강 내 베바시주맵(Avastin<sup>®</sup>, Genentech, Inc., San Francisco, CA, USA) (그룹 1; n=9), 텍사메타손 삽입물(Ozurdex<sup>TM</sup>, Allergan, Irvine, CA, USA) (그룹 2; n=12), 베바시주맵과 트리암시놀론(triamcinolone acetonide<sup>®</sup>, Dongkwang, Seoul,

Korea) 혼합(그룹 3; n=9) 주입술을 시행한 후 3개월 이상 경과관찰이 가능하였던 환자 30명(남자 17명, 여자 13명), 30안 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 환자를 대상으로 최대교정시력을 측정하고, 세극등을 이용한 안저검사, 형광안저혈관조영술, 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography) (RS-3000 Advance, Nidek Co. Ltd., Gamagori, Japan)을 시행하였다. 최대교정시력이 0.5 (logMAR 0.30) 이하로 빛간섭단층촬영상 중심황반두께가 250  $\mu$ m 이상의 황반부종이 있었던 환자가 연구의 대상이 되었다. 그러나 시력 저하를 유발할 수 있는 심한 백내장, 유리체출혈 및 다른 안구질환을 가지고 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 그리고 황반부종의 치료를 위해 황반부에 격자레이저 치료나 국소레이저 치료를 시행한 경우도 제외하였다. 모든 환자를 대상으로 주사 전 유리체강 내 베바시주맵, 트리암시놀론, 텍사메타손삽입물주입술에 대해 알려진 효과와 부작용에 대해 설명을 하고 동의를 받았다. 주입술은 수술실에서 시행되었고, 주사 전 0.5% proparacaine (Alcaine<sup>®</sup>, Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 점안한 뒤 1.25% 혹은 5% povidone iodine을 시술할 눈에 점안하고 속눈썹을 포함하여 눈 주위를 닦았다. 개검기를 끼우고 생리식염수로 충분히 세척한 뒤 유수정체안에서는 각막 윤부에서 상이측 방향 3.5 mm, 무수정체나 인공수정체안에서는 3.0 mm 떨어진 부위에 30-gauge 바늘로 베바시주맵(1.25 mg/0.05 mL)을 단독으로 또는 베바시주맵(1.25 mg/0.05 mL)과 트리암시놀론(2 mg/0.05 mL)을 각각의 시린지를 이용하여 같이 주입하였으며 텍사메타손 삽입물(0.7 mg)은 22-gauge applicator를 통하여 주입하였다.

주사 후 일주일간 퀴놀론계 항생제(Cravit<sup>®</sup>, Santen, Osaka, Japan)를 하루 4회 점안하도록 하였다. 주사 후 2-3일 및 1-2주 사이에 외래를 방문하여 안내 염증의 발생 여부와 안압의 상승 여부를 점검하였다. 주사 후 1, 3개월에 최대교정시력과 안압을 측정하고, 빛간섭단층촬영을 시행하였다. 중심망막두께는 빛간섭단층촬영기에 내장된 software를 통하여 자동으로 측정된 중심와 위치에서 내경계막으로부터 망막색소상피까지의 거리를 수직거리 값을 이용하였다. 재주입의 경우 이전 경과관찰 시보다 1줄 이상의 시력 감소를 보이면서 황반부종에 의해 250  $\mu$ m 이상의 중심황반두께를 가질 경우 시행하였다. 시행 간격은 주입 약물에 따라 다르게 하였다. 베바시주맵은 1회 주입 후 유리체강 내 반감기가 약 9.8일이며,<sup>16</sup> 유리체강 내에서 4-5주까지 혈관내피성장인자와 결합능력을 가진다는 점<sup>17</sup>을 고려하여 베바시주맵 단독주입술군은 1개월, 트리암시놀론의 경우 유리체강내 지속시간이 평균 3개월( $93 \pm 28$ 일)인 점<sup>18</sup>을 고려, 베바시주맵-트리암시놀론혼합주입술군은 2개월 간격을 두

고 진행하였다. 텍사메타손 삽입물의 경우 약 6개월간 지속됨<sup>19)</sup>을 고려하여 본 연구기간 동안에는 추가 주입하지 않았다.

최대교정시력은 logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR) 시력으로 전환하였으며 통계분석방법은 SPSS ver. 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 군 내에서 측정치의 비교는 프리드만 순위 이원분산 분석을, 각 군 사이의 기준치 비교는 Kruskal-Wallis test를 하였으며 유의미한 차이를 보이는 변수에 대해 Bonferroni's method를 이용한 사후분석을 진행하였다.

## 결 과

총 30안 중 9안은 베바시주맵을, 12안은 텍사메타손 삽입물을, 그리고 9안은 베바시주맵과 트리암시놀론을 혼합하여 주입하였다. 기준치는 성별( $p=0.94$ ), 나이( $p=0.05$ ), 황반부종의 지속 기간( $p=0.052$ ), 최대교정시력( $p=0.37$ ), 중심황반두께( $p=0.30$ ), 안압( $p=0.38$ ) 모두 세 군 사이의 유의한 차이는 없었다(Table 1). 모든 환자들은 3개월간의 경과관찰을 완료하였으며 경과관찰 기간 중 황반부종이 재발하여

재주입이 필요했던 비율은 베바시주맵군에서는 9안 중 5안 (55%), 베바시주맵-트리암시놀론 혼합군에서는 9안 중 2안 (22%)이었다. 세 군 모두에서 주사 전과 비교했을 때 주사 후 1개월, 3개월째 시력이 유의하게 호전되었다. 황반두께의 감소 또한 세 군 모두 주사 후 1개월, 3개월째 주사 전에 비해 유의하게 감소됨을 알 수 있었다. 추적관찰 기간 중 주사 전에 비해 유의한 안압상승은 없었지만 텍사메타손 삽입물주입술을 시행한 군에서 2명, 베바시주맵-트리암시놀론혼합주입군에서 1명에서 21 mmHg 이상의 안압상승이 관찰되었고, 점안안압하강제로 모두 정상화되었다(Table 2).

주사 전을 기준으로 시력 호전 정도는 주사 후 1개월째 logMAR 시력으로 베바시주맵군은 평균  $0.30 \pm 0.16$ , 텍사메타손 삽입물군은 평균  $0.14 \pm 0.19$ , 베바시주맵-트리암시놀론 혼합군은 평균  $0.23 \pm 0.25$ 로 호전되었으며 각 군 사이의 유의한 차이는 없었다( $p=0.20$ ). 주사 후 3개월째는 베바시주맵군은 평균  $0.32 \pm 0.18$ , 텍사메타손 삽입물군은 평균  $0.16 \pm 0.26$ , 베바시주맵-트리암시놀론 혼합군은 평균  $0.29 \pm 0.33$ 만큼 호전되었으며 각 군 사이의 유의한 차이는 없었다( $p=0.40$ ) (Table 3, Fig 1).

황반두께 감소 정도는 주사 전을 기준으로 주사 후 1개

**Table 1.** Baseline characteristics of the study patients

	Group 1 (n = 9)	Group 2 (n = 12)	Group 3 (n = 9)	p-value*
Gender (male/female)	4/5	7/5	6/3	0.942
Age (years)	70.60 $\pm$ 9.81	62.64 $\pm$ 7.53	59.60 $\pm$ 11.82	0.058
Duration of ME (months)	2.91 $\pm$ 3.90	2.00 $\pm$ 1.01	0.61 $\pm$ 0.41	0.052
BCVA (logMAR)	0.76 $\pm$ 0.41	0.52 $\pm$ 0.21	0.53 $\pm$ 0.46	0.372
CMT ( $\mu$ m)	481.62 $\pm$ 150.50	502.00 $\pm$ 110.91	571.50 $\pm$ 112.80	0.302
IOP (mmHg)	13.42 $\pm$ 3.40	12.41 $\pm$ 1.70	11.41 $\pm$ 1.83	0.381

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

ME = macular edema; BCVA = best-corrected visual acuity; CMT = central macular thickness; IOP = intra-ocular pressure.

\*Kruskal-Wallis test.

**Table 2.** Alteration of best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), and intra-ocular pressure (IOP)

	Group 1 (n = 9)	Group 2 (n = 12)	Group 3 (n = 9)	p-value*
Pre-injection BCVA	0.76 $\pm$ 0.41	0.52 $\pm$ 0.21	0.53 $\pm$ 0.46	0.372
First month (logMAR)	0.45 $\pm$ 0.34	0.37 $\pm$ 0.28	0.30 $\pm$ 0.27	0.535
Third month (logMAR)	0.43 $\pm$ 0.29	0.35 $\pm$ 0.29	0.24 $\pm$ 0.27	0.391
p-value†	0.001	0.046	0.003	
Pre-injection CMT	481.65 $\pm$ 150.51	502.13 $\pm$ 110.92	571.50 $\pm$ 112.81	0.302
First month ( $\mu$ m)	326.32 $\pm$ 149.32	311.50 $\pm$ 58.54	282.55 $\pm$ 28.21	0.622
Third month ( $\mu$ m)	407.22 $\pm$ 160.00	348.11 $\pm$ 108.39	289.01 $\pm$ 66.00	0.248
p-value†	0.045	0.002	0.001	
Pre-injection IOP	13.40 $\pm$ 3.40	12.11 $\pm$ 1.71	11.40 $\pm$ 1.82	0.381
First month (mmHg)	13.24 $\pm$ 2.90	11.80 $\pm$ 4.30	12.64 $\pm$ 2.81	0.280
Third month (mmHg)	12.01 $\pm$ 1.82	14.92 $\pm$ 7.01	13.41 $\pm$ 5.64	0.907
p-value†	0.301	0.180	0.417	

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

\*Kruskal-Wallis test; †Friedman two way analysis of variance (ANOVA) by rank.

월째 베바시주맵군은 평균  $155.32 \pm 151.10 \mu\text{m}$ , 텍사메타손 삽입물군은 평균  $190.50 \pm 126.51 \mu\text{m}$ , 베바시주맵-트리암시놀론 혼합군은 평균  $289.52 \pm 121.83 \mu\text{m}$ 로 각 군 사이의 유의한 차이가 있었다( $p=0.042$ ) (Table 3). 사후분석 결과 베바시주맵군에 비해 텍사메타손 삽입물군과 베바시주맵-트리암시놀론 혼합물군이 더 높은 황반두께 감소 정도를 보였다( $p=0.01, 0.016$ ). 주사 후 3개월째는 주사 전을 기준으로 베바시주맵군은  $74.10 \pm 138.63 \mu\text{m}$ , 텍사메타손 삽입물군은  $153.14 \pm 85.60 \mu\text{m}$ , 베바시주맵-트리암시놀론 혼합군은  $282.21 \pm 145.90 \mu\text{m}$ 의 황반두께 감소 정도를 보였으며 각 군 사이의 유의한 차이가 있어( $p=0.003$ ) 사후분석을 진행하였고, 베바시주맵군에 비해 베바시주맵-트리암시놀론 혼합군이 유의하게 높은 감소를 보였다( $p=0.002$ ) (Table 4). 표에는 제시되어 있지 않지만 베바시주맵의 지속 기간을 고려하여 주사 후 2개월째 베바시주맵 단독 주입군과 베바시주맵-트리암시놀론 혼합주입군 사이의 효과를 비교하였으며 주사 후 시력, 황반두께와 시력 호전 정도에서의 유의한 차이는 없었으나 황반두께 감소 정도는 베바시주맵 베바시주맵 단독주입군의 경우 평균  $273.67 \pm 119.84 \mu\text{m}$ 로 평균  $104 \pm 128.97 \mu\text{m}$ 의 감소 정도를 보인 베바시주맵 단독주입군보다 유의하게 더 높은 황반두께 감소 정도를 보였다( $p=0.019$ ).

## 고 찰

망막분지정맥폐쇄는 분지정맥이 동정맥교차부에서 막혀 분지정맥 영역에 망막출혈이 생기고 황반부종이나 비관류에 의해 시력 저하가 발생하는 질환이다. 분지망막정맥폐쇄 환자에서 초기에 시력 저하를 유발하는 가장 흔한 원인

은 황반부종이며 부종의 정확한 기전은 아직 완전히 밝혀져 있지는 않다.<sup>20</sup> 초기에는 허혈로 인해 신경 조직이 손상되어 세포 내외에 고장성 환경이 형성되어 부종이 발생하고, 정맥압이 상승하여 혈관내피세포를 손상시켜 혈액망막장벽이 파괴되어 혈장 단백질이 누출되어 망막의 외망상층, 내과립층 등에 부종이 발생한다고 알려져 있다.<sup>21</sup> 최근 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 많이 사용된 치료법은 항혈관내피성장인자 항체의 유리체내 주입술이다. 이는 망막정맥폐쇄에 따른 망막의 저산소증에 의한 혈관내피세포성장인자가 증가되는 것이 황반부종의 주요 원인이기 때문이며, 베바시주맵 등 항혈관내피성장인자를 통하여 혈액망막장벽을 안정화시켜 황반부종을 감소시킨다고 생각된다.<sup>22</sup> 과거 여러 연구에서 항혈관내피성장인자는 망막중심정맥폐쇄와 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종 모두에서 황반부종의 호전과 시력 호전을 보였다.<sup>23,24</sup> 하지만 항혈관내피성장인자의 짧은 반감기 때문에 원하는 효과를 얻기 위해서는 여러 차례의 주입술이 필요하다는 단점이 있다.<sup>25</sup> Epstein et al<sup>26</sup>은 망막정맥폐쇄에 의한 황반부종 환자에게 베바시주맵을 주입하였으며, 12개월간 효과를 유지하기 위해서 평균 6주 간격으로 베바시주맵주입술을 시행하였다. 본 연구는 3개월이라는 단기간 연구지만 재주입술을 한 경우는 베바시주맵군이 9안 중 5안으로 가장 많았다. 재주입술을 시행한 환자들은 초진 시 평균 logMAR 시력은 0.98로 백내장으로 인한 시력 저하가 의심되는 한 환자를 제외한 재주입술을 시행하지 않은 환자들의 평균 logMAR 시력인 0.30보다 높은 경향을 보였다. Kang et al<sup>27</sup>은 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 베바시주맵주입술 시행 시술의 반복성에 영향을 미치는 인자에 대해 연구하였으며 초진 logMAR 시력이 0.5 이하인 경우 약 52%에서 1년 경

**Table 3.** Improvement degree of best-corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT)

	Group 1 (n = 9)	Group 2 (n = 12)	Group 3 (n = 9)	p-value*
BCVA-first month (logMAR)	0.30 $\pm$ 0.16	0.14 $\pm$ 0.19	0.23 $\pm$ 0.25	0.204
BCVA-third month (logMAR)	0.32 $\pm$ 0.18	0.16 $\pm$ 0.26	0.29 $\pm$ 0.33	0.403
CMT-first month ( $\mu\text{m}$ )	155.32 $\pm$ 151.10	190.53 $\pm$ 126.51	289.52 $\pm$ 121.82	0.042
CMT-third month ( $\mu\text{m}$ )	74.12 $\pm$ 138.63	153.10 $\pm$ 85.60	282.20 $\pm$ 145.90	0.003

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

\*Kruskal-Wallis test.

**Table 4.** Post-hoc analysis of difference of central macular thickness from the baseline at third month among groups

	Group 1 (n = 9)	Group 2 (n = 12)	Group 3 (n = 9)	p-value*		
				1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
First month	155.32 $\pm$ 151.12	190.50 $\pm$ 126.51	289.52 $\pm$ 121.83	0.011	0.016	0.068
Third month	74.10 $\pm$ 138.61	153.14 $\pm$ 85.62	282.21 $\pm$ 145.90	0.034	0.002	0.058

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

\*Bonferroni's method.

과관찰 중 1회 주입으로 재발 없이 유지됨을 보고하였고 이는 본 연구의 결과와 일치한다. 하지만 본 연구는 sample size가 너무 작으며 정맥폐쇄 위치 등 다른 인자에 대해 고려하지 않았으므로 재주입과 관련된 인자에 대해서는 더욱 많은 환자를 대상으로 다양한 인자에 대해 장기간 연구가 필요할 것으로 보인다.

스테로이드는 황반부종에서 항혈관내피성장인자와는 다른 기전으로 치료 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 항염증 작용, 혈관 증식을 억제하는 작용, 혈관 투과성을 감소시키는 작용을 가지고 있어 황반부종에 치료 효과를 보인다고 알려져 있다.<sup>28</sup> 또한 스테로이드는 interleukin-6나 interleukin-8 등 황반부종에 중요한 역할을 하는 다양한 사이토카인에 작용하여 그 농도를 감소시키기 때문에 항혈관내피성장인자에 효과가 없는 환자에서 효과가 있다는 여러 연구 결과가 있다.<sup>29,30</sup> Guthoff et al<sup>31</sup>은 분지망막정맥폐쇄에 따른 황반부종이 있는 10안을 대상으로 평균 8.7개월 동안 유리체강 내 20-25 mg 트리암시놀론주입술의 효과에 대해 보고하였으며 허혈성인 경우를 제외한 8안에서 첫 5개월간은 유의한 시력 호전을 보였으나 5개월 이후부터는 시력 감소를 보였다. 망막분지정맥에 동반된 황반부종에 대한 트리암시놀론과 베바시주맙의 효과를 비교한 연구에서는 두 제제 모두 황반부종에는 효과가 있었으나 베바시주맙군에서만 시력 호전을 보였다.<sup>31</sup> 비허혈성 중심망막정맥폐쇄

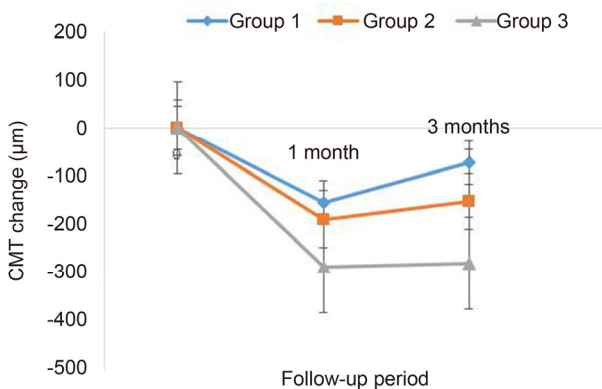
에 의한 황반부종에서 트리암시놀론과 베바시주맙의 효과를 비교한 다른 연구에서는 두 제제 모두 유의한 시력 호전을 보였지만, 황반부종의 감소에 대해서는 트리암시놀론이 더욱 효과를 보였다고 보고하였으며,<sup>32</sup> 황반부종의 해부학적 호전에 있어 트리암시놀론의 장점을 강조하였다. Yepremyan et al<sup>33</sup>에 의하면 망막분지정맥폐쇄 환자에서 유리체강 내 트리암시놀론주입술을 시행한 후 평균 5.5개월에 황반부종이 재발하여 추가 주입이 필요하였다고 하였다.

본 연구에서는 베바시주맙과 트리암시놀론을 함께 유리체강내 주입하였다. 베바시주맙-트리암시놀론 혼합 주입군은 베바시주맙 단독 주입군에 비해 주사 후 1개월, 2개월, 3개월째 더 높은 중심망막두께 감소 정도를 보였고 경과관찰기간 동안 약 22%에서 재주입술이 필요했으며, 약 55%에서 재주입술이 필요했던 베바시주맙 단독주입군에 비해 더 긴 효과 지속 기간을 보였다. 베바시주맙-트리암시놀론 혼합주입군 중 1안에서 21 mmHg 이상의 안압상승이 관찰되었지만 시신경의 녹내장성 변화는 관찰되지 않았으며 안압하강제 점안만으로 정상범위로 조절되었다. 이와 달리 베바시주맙 주입군에서는 안압상승이 관찰되지 않았다.

베바시주맙과 트리암시놀론 각각의 제제의 안정성과 효과에 대해서는 이미 잘 알려져 있지만, 혼합하여 주입했을 경우에 안정성에 대해서는 많이 알려진 바 없다. 두 제제의 안정성 및 유리체강 내에서 어떠한 상호작용을 하는지에 대해서는 장기적인 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

텍사메타손 임플란트는 0.7 mg의 텍사메타손 중합체를 유리체강으로 주입하는 것으로 수개월에 걸쳐 서서히 방출이 되는 새로운 약물 전달 체계이다.<sup>19,34</sup> 2009년도에 Food and Drug Administration (FDA) 승인을 받았고, 1,267명의 망막정맥폐쇄 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 다기관 제3상 임상시험(GENEVA study)에서 그 효과가 평가되었다.<sup>34</sup> 허위주사군과 비교 시 텍사메타손 삽입물 주입군에서 주입 후 60일째 황반부종을 가진 30%의 환자에서 15 letters 이상의 시력 호전을 보였고, 약물로 인한 시력의 호전 효과는 약 60일째 가장 좋은 것으로 보고되었다. 또한 허위 주사군과의 통계적으로 유의한 효과 차이는 약 90일까지 지속된다고 하였다.<sup>34</sup>

본 연구에서는 텍사메타손 삽입물을 유리체강 내로 주입한 후 1개월부터 유의한 망막두께 감소와 시력의 호전이 나타났다. 주사 후 1개월에 평균 중심망막두께는 약 40% 정도 감소하였으며 전체 환자의 약 60%에서 logMAR 시력 1줄 이상의 시력 호전이 나타났다. 시력 호전 정도는 베바시주맙군과 베바시주맙-트리암시놀론 혼합주입군과 유의한 차이가 없었으나, 중심망막두께 감소 정도에 있어서 주사 후 1개월째 베바시주맙 단독주입군에 비해 유의하게 높



**Figure 1.** Changes of central macular thickness (CMT) after intravitreal injection. Compared with baseline, mean amount of decrease were  $155.32 \pm 151.12$ ,  $190.50 \pm 126.51$ ,  $289.52 \pm 121.83$   $\mu\text{m}$  in group 1, group 2, and group 3, respectively at 1 month after injection and group 2 and 3 showed greater CMT change than group 1 in post-hoc analysis ( $p < 0.017$ ). Mean amount of decrease were  $74.10 \pm 138.61$ ,  $153.14 \pm 85.62$ ,  $282.21 \pm 145.90$   $\mu\text{m}$  in group 1, group 2, and group 3, respectively at 3 months after injection and only group 3 showed greater CMT change than group 1 in post-hoc analysis ( $p < 0.017$ ).

았다. 하지만 주사 후 3개월째 중심망막두께의 감소 정도에서 세 군 사이에 유의한 차이는 없었다. 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 유리체강 내 베바시주맵과 텍사메타손 삽입물 주입의 효과를 비교한 이전 연구에서도 텍사메타손 삽입물을 주입한 경우가 첫 1개월째 더 높은 황반부종 감소 효과를 보였으며 이 차이는 3개월에서 6개월까지 유지되며 시력에 있어서는 두 군 사이에 유의한 차이가 없다고 보고하였다.<sup>35,36</sup>

안압의 상승은 유리체강 내 텍사메타손 삽입물 환자에서 비교적 흔하게 관찰되는 합병증 중 하나이다. 본 연구에서 역시 12안 중 2안에서 21 mmHg 이상의 안압상승이 관찰되었지만 시신경의 녹내장성 변화는 관찰되지 않았으며 안압하강제 점안만으로 정상범위로 조절되었다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 본 연구는 후향적 의무 기록분석 연구이며, 비교적 소수의 안을 대상으로 연구를 시행하였다. 또한 본 연구는 단기간의 임상 경과를 분석한 연구로 3개월 이후의 임상 경과에 대해서는 알 수 없었다. 텍사메타손 삽입물의 경우 보고에 따라 약 3개월에서 6개월까지 지속된다고 알려져 있기에 3개월 결과만으로 효과 판정을 하기에는 무리가 있을 수 있다. 저자들은 단지 황반부종이 심한 망막분지정맥폐쇄 환자에게 초기 및 추가 치료로써 스테로이드 제제의 가능성을 보여주고자 하였다. Kim et al<sup>37</sup>은 망막분지정맥폐쇄에 합병된 황반부종에서 유리체강내 트리암시놀론과 베바시주맵주입술의 효과를 6개월간 비교하였으며 경과관찰 기간 동안 트리암시놀론 주입군의 경우 평균  $1.21 \pm 0.41$ 회(1-2회), 베바시주맵 주입군의 경우  $2.27 \pm 1.04$ 회(1-5회)로 베바시주맵군의 주입 횟수가 유의하게 더 많았음을 보고하였다. 이는 본 연구와 더불어 베바시주맵의 재주입 횟수가 스테로이드 제제보다 더 많이 필요하다는 다른 많은 연구들과 일치하지만 분지망막정맥폐쇄에 의한 황반부종의 호전을 위해 필요한 항혈관내피성장인자의 주입 횟수의 경우 습성 나이관련 황반변성이나 당뇨병성 황반부종의 호전을 위한 주입 횟수보다 일반적으로 적기 때문에 1년 이상의 장기적인 경과관찰 시 다른 결과가 도출될 수 있을 것으로 보인다. 또한 통계적으로 유의미한 차이는 없으나 주사 전 황반두께가 베바시주맵-트리암시놀론 혼합주입군에서 가장 두꺼운 양상을 보여 결과에 영향이 어느 정도 있었을 것으로 보인다. 따라서 각 약제의 장기적인 효과와 부작용 및 효과 유지를 위한 유리체강 내 재주입 횟수 등에 대해서는 향후 더 많은 환자를 대상으로 장기적인 추가 연구가 필요하리라 생각된다. 이러한 제한점들에도 불구하고 본 연구는 국내 최초로 분지망막정맥폐쇄 환자를 대상으로 유리체강 내 베바시주맵, 텍사메타손 삽입물, 베바시주맵-트리암시놀론주입술의 효과를 비교한

연구라는 점에서 그 의의가 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 황반부종이 합병된 망막분지정맥폐쇄 환자에서 유리체강 내 베바시주맵, 텍사메타손 삽입물, 베바시주맵-트리암시놀론 혼합제제 주입 모두 주사 후 1개월 및 3개월째 주입 전에 비해 유의한 시력 호전과 황반부종 감소 효과를 보였다. 초기 황반부종이 심한 분지망막정맥폐쇄 환자의 경우 텍사메타손 삽입물이나 베바시주맵-트리암시놀론 혼합제제가 더 유리할 것으로 생각되며 비용과 재주입을 가능성을 고려하여 적절히 선택하는 것이 좋겠다.

## REFERENCES

- 1) Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:493-519.
- 2) Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, et al. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:488-506.
- 3) Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
- 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 up-regulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1998;105:412-6.
- 6) Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118:2041-9.
- 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) 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.
- 9) Kim TH, Yoon CH, Lee JE, et al. One-year outcome of intravitreal dexamethasone implant for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:1918-25.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Saraiya NV, Goldstein DA. Dexamethasone for ocular inflammation. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:1127-31.
- 14) Kaldirim HE, Yazgan S. A comparison of three different intra-

- vitreal treatment modalities of macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol* 2018;38:1549-58.
- 15) Son BK, Kwak HW, Kim ES, Yu SY. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Korean J Ophthalmol* 2017;31:209-16.
- 16) Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146:508-12.
- 17) Stewart MW. Predicted biologic activity of intravitreal bevacizumab. *Retina* 2007;27:1196-200.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) Yang HN, Kim YJ, Kim JC, Shyn KH. Clinical evaluation for branch retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 1992;33:599-604.
- 21) Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal non-perfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2013;120:795-802.
- 22) Park SP, Ahn JK, Mun GH. Aqueous vascular endothelial growth factor levels are associated with serous macular detachment secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2010;30:281-6.
- 23) 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.
- 24) Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1102-12.e1.
- 25) Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855-9.
- 26) Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, et al. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology* 2012;119:2587-91.
- 27) Kang KT, 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.
- 28) Koss MJ, Naser H, Sener A, et al. Combination therapy in diabetic macular oedema and retinal vein occlusion--past and present. *Acta Ophthalmol* 2012;90:580-9.
- 29) 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.
- 30) Sohn HJ, Han DH, Lee DY, Nam DH. Changes in aqueous cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2014;92:e217-24.
- 31) 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.
- 32) Tao Y, Hou J, Jiang YR, et al. Intravitreal bevacizumab vs triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2010;24:810-5.
- 33) Yepremyan M, Wertz FD, Tivnan T, et al. Early treatment of cystoid macular edema secondary to branch retinal vein occlusion with intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:30-6.
- 34) 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.
- 35) Moon SY, Cho KH, Woo SJ, et al. Bevacizumab versus dexamethasone implant followed by bevacizumab for the treatment of macula edema associated with branch retinal vein occlusion. *Korean J Ophthalmol* 2018;32:29-37.
- 36) Laine I, Lindholm JM, Ylinen P, Tuuminen R. Intravitreal bevacizumab injections versus dexamethasone implant for treatment-naïve retinal vein occlusion related macular edema. *Clin Ophthalmol* 2017;11:2107-12.
- 37) Kim H, 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.

= 국문초록 =

## 망막분지정맥폐쇄 황반부종에서 세 가지 유리체강 내 약물주입술의 단기 효과 비교

**목적:** 분지망막정맥폐쇄에 합병된 황반부종에서 유리체강 내 베바시주맵, 덱사메타손 삽입물 그리고 항혈관내피세포성장인자와 트리암시놀론 혼합 주입술의 단기 효과를 비교 분석하였다.

**대상과 방법:** 분지망막정맥폐쇄에 합병된 황반부종으로 진단받고 유리체강 내 베바시주맵(9안, 1군) 또는 덱사메타손 삽입물(12안, 2군) 또는 베바시주맵과 트리암시놀론 혼합(9안, 3군) 주입술을 시행한 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 주입 전과 주입 후 1개월, 3개월째 시력검사, 빛간섭단층촬영, 세극등현미경검사를 시행하였으며 각 군 사이에 치료 효과와 합병증을 비교하였다.

**결과:** 1에서 3군 모두 주사 후 1개월째 황반두께( $\mu\text{m}$ )는 각각  $326.32 \pm 149.32$ ,  $311.50 \pm 58.54$ ,  $282 \pm 28.21$ , 3개월째 황반두께는 각각  $407 \pm 160$ ,  $348 \pm 108$ ,  $289 \pm 66$ 으로 주사 전과 비교 시 모두 유의하게 감소하였으나 각 군 사이의 유의한 차이는 없었다. 최대교정시력(logMAR)은 주사 후 1개월째 각각  $0.45 \pm 0.34$ ,  $0.37 \pm 0.28$ ,  $0.30 \pm 0.27$ 로, 주사 후 3개월째 각각  $0.43 \pm 0.29$ ,  $0.35 \pm 0.29$ ,  $0.24 \pm 0.27$ 로 주사 전과 비교 시 세 군 모두 유의하게 시력 개선을 보였으나 군 사이의 유의한 차이는 없었다. 사후분석에서 시력 호전율은 세 군 사이에 유의한 차이가 없었으나, 황반두께 감소 정도는 주사 후 1개월째 2군과 3군이 1군에 비해 유의하게 높았으며 주사 후 3개월째에는 1군에 비해 3군만이 유의하게 높았다( $p < 0.017$ ).

**결론:** 분지망막정맥폐쇄에 합병된 황반부종의 치료로써 유리체강 내 베바시주맵, 덱사메타손 삽입물, 베바시주맵과 트리암시놀론 혼합 주입술은 모두 시력 호전과 황반부종 감소를 보였다. 스테로이드 제제는 더 높은 황반부종 감소율을 보였으며, 베바시주맵과 트리암시놀론을 혼합 주입하는 경우 베바시주맵의 짧은 반감기를 보완, 스테로이드의 부작용을 줄일 수 있었다. 황반부종이 심한 환자에게 있어 덱사메타손 삽입물과 트리암시놀론 베바시주맵 혼합주입술이 고려될 수 있겠다.

〈대한안과학회지 2018;59(9):834-841〉

송 한 / Han Song

명지병원 안과  
Department of Ophthalmology,  
Myongji Hospital

