

황반부종이 동반된 망막분지정맥폐쇄에서 베바시주맙 유리체내주사의 보조치료로서 브롬페낙의 효과

Bromfenac as Adjunctive Treatment with Intravitreal Bevacizumab in Branch Retinal Vein Occlusion of Macular Edema

윤종명 · 조영욱 · 문종원

Jong Myoung Yun, MD, Young Wook Cho, MD, Jong Won Moon, MD

대구파티마병원 안과

Department of Ophthalmology, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

Purpose: To evaluate the effectiveness of 0.1% topical bromfenac as an adjunctive treatment with intravitreal bevacizumab (IVB) injection for branch retinal vein occlusion (BRVO) patients.

Methods: We retrospectively evaluated 68 eyes of 68 patients with macular edema (ME) secondary to BRVO who were treated with IVB injection and followed up for at least 12 months. Of the 68 eyes, 38 were treated with IVB combined with 0.1% topical bromfenac and 30 were treated with IVB alone. IVB reinjection was performed in cases of recurrence. The primary outcome measurement was the number of IVB injections. Changes in the best-corrected visual acuity (BCVA) and central foveal thickness (CFT) during the 12-month follow-up were compared.

Results: There was no significant difference in the BCVA or CFT between the two groups at the initial and final examinations. However, the number of IVB injections was significantly lower in the 0.1% bromfenac-treated eyes ($p < 0.01$) than in the control eyes (4.1 ± 0.7 vs. 5.0 ± 0.6 times).

Conclusions: Compared to IVB monotherapy, topical bromfenac as an adjunctive treatment with IVB injection of eyes with ME secondary to BRVO did not affect visual outcomes, but it reduced the number of IVB injections.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(2):183-189

Keywords: Bevacizumab, Branch retinal vein occlusion, Macular edema, Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs)

망막분지정맥폐쇄는 망막혈관질환 중 당뇨망막병증에 이
어 두 번째로 흔한 질환으로, 시력감소를 유발하는 가장 흔

한 원인은 황반부종이다.¹ 황반부종의 정확한 발생기전은
알려져 있지 않지만 모세혈관내피세포 치밀이음부의 손상,
혈관내피성장인자(vessel endothelial growth factor, VEGF)
같은 혈관투과성 인자들의 분비 증가 및 염증 사이토카인의
발현 증가 등이 관여할 것으로 생각되고 있다.^{2,3}

망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종의 치료로 항혈관내
피성장인자 유리체내주사가 시행되고 있으며, 그중 하나인
베바시주맙(bevacizumab; Avastin®, Genetech Inc., San
Francisco, CA, USA)은 여러 연구에서 망막분지정맥폐쇄
로 인한 황반부종의 치료에 효과적이라 보고되었지만, 지
속 시간이 약 30일 정도로 짧아 치료 효과를 유지하기 위한

■ Received: 2019. 6. 20. ■ Revised: 2019. 10. 14.

■ Accepted: 2020. 1. 17.

■ Address reprint requests to **Jong Won Moon, MD**
Department of Ophthalmology, Daegu Fatima Hospital, #99
Ayang-ro, Dong-gu, Daegu 41199, Korea
Tel: 82-53-940-7140, Fax: 82-53-954-7417
E-mail: anantos@naver.com

* This study was presented as an e-poster at the 121th Annual
Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2019.

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

© 2020 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.

반복적인 주사가 필요하다.^{4,8} 반복적인 유리체내주사는 유리체출혈, 망막박리, 안내염 등 주사 관련 합병증의 위험도를 증가시키며, 경제적 부담 또한 증가시킨다.⁹ 이러한 항혈관내피성장인자 단일 치료의 단점을 보완하고자 황반부종의 또 다른 중요한 기전으로 생각되는 염증을 같이 억제하는 항혈관내피성장인자와 항염증의 병합치료가 시도되고 있다. 0.1% 브롬페낙(bromfenac sodium hydrate; Bronuck®, Taejeon, Seoul, Korea)은 비스테로이드 항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 점안액으로 항혈관내피성장인자와 병합치료 시 치료 효과를 상승시키거나 주사 횟수를 감소시킨다는 연구들이 있었다.¹⁰⁻¹³ 하지만 국내에서는 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종의 치료로 항혈관내피성장인자와 0.1% 브롬페낙 점안액의 병합치료를 대해 보고된 바가 없다. 이에 본 연구에서는 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 치료로 베바시주맙 유리체내주사를 시행한 환자에서 0.1% 브롬페낙 점안액의 효과에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2014년 1월부터 2017년 1월까지 본원에서 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종으로 진단받고 베바시주맙 유리체내주사를 시행 받은 환자 중 최초 주사 후 12개월 이상 추적 관찰이 가능하였던 환자를 대상으로 후향적 분석을 하였다.

모든 환자에서 초진 시 성별, 연령, 과거력 등을 조사하였고, 최대교정시력, 안압, 굴절값을 측정하였으며, 세극등현미경검사, 안저검사, 빛간섭단층촬영 및 형광안저혈관조영술을 시행하였다. 망막분지정맥폐쇄의 진단은 안저검사에서 하나 이상의 망막분지정맥 폐쇄 및 그로 인한 망막출혈, 정맥확장 및 사행 등의 소견이 있는 경우로 하였다. 중심와두께는 빛간섭단층촬영(Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)을 통해 측정하였으며, 빛간섭단층촬영 장비에 내장되어 있는 scan cube data에서 황반부 중심 1 mm 영역의 평균 망막 두께로 정의하였다. 황반부종은 빛간섭단층촬영에서 중심와두께가 300 μ m 이상이면 망막하액 또는 망막내액이 관찰되는 경우로 정의하였으며, 베바시주맙 유리체내주사 후 중심와두께가 300 μ m 미만으로 감소하고 망막하액 및 망막내액이 관찰되지 않는 경우를 황반부종의 호전으로 정의하였다.¹⁴⁻¹⁶ 형광안저혈관조영술(HRA2, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)에서 5유두직경 면적 이상의 모세혈관비관류가 존재할 때 허혈성으로 진단하였다. 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종으로 진단된 경우 베바시주맙 유리체내주사를 시행하였

으며, 주사 후 1달 간격으로 경과 관찰하였다. 모든 환자에서 내원 시 최대교정시력과 안압을 측정하고, 세극등현미경검사, 안저검사 및 빛간섭단층촬영을 시행하였으며, 빛간섭단층촬영에서 황반부종이 관찰되는 경우 재주사를 시행하였다.

본 연구에서는 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종으로 진단받고 베바시주맙 유리체내주사를 시행받은 후 황반부종이 호전되었다가 재발한 경우만을 대상으로 하였다. 황반부종의 호전 후 연구기간 동안 재발되지 않은 경우 대상에서 제외하였다. 한 달 간격 3회의 연속적인 베바시주맙 유리체내주사 후에도 황반부종이 호전되지 않은 경우 베바시주맙에 반응이 없는 것으로 판단하고 스테로이드 유리체내주사 또는 격자레이저치료를 시행하였으며 이 경우 또한 대상에서 제외하였고, 황반부허혈이 있는 경우 또한 대상에서 제외하였다. 고혈압, 고지혈증, 당뇨를 제외하고 황반부에 영향을 줄 수 있는 다른 질환을 동반한 경우 대상에서 제외하였으며, 당뇨가 있는 경우 초진 시 시행한 형광안저혈관조영술에서 망막정맥폐쇄부 외에 미세혈관류 및 망막출혈 등의 당뇨망막병증 소견이 관찰되는 경우 대상에서 제외하였다. 그 외에도 각막혼탁 등의 각막 질환, 시력저하를 유발할 수 있는 심한 백내장(Lens Opacities Classification System III [LOCS III]상 3단계 이상), \pm 6.0디옵터 이상의 굴절 이상, 녹내장, 포도막염, 다른 망막질환, 최근 6개월 내 백내장수술 이외의 안내 수술 과거력이 있는 경우, 이전 유리체내주사, 황반부 레이저 및 유리체절제술을 시행 받은 경우, 유리체혼탁 등 빛간섭단층촬영에서 미세구조를 구분하기 어려운 화질을 보이는 경우 또한 대상에서 제외하였다.

유리체내주사는 두 명의 술자에 의해 시행되었고, 동일한 기준으로 재주사 여부를 판단하였다. 한 명의 술자는 최초 유리체내주사를 시행한 다음날부터 연구기간 동안 지속적으로 1일 2회 0.1% 브롬페낙 점안액을 병용하였고, 나머지 술자는 병용하지 않았다. 베바시주맙 유리체내주사만 시행한 환자들을 A군으로 베바시주맙 유리체내주사와 0.1% 브롬페낙 점안액을 병용한 환자들을 B군으로 나누어 0.1% 브롬페낙 점안액이 미치는 영향을 분석하고자 하였다. 치료 효과를 분석하기 위해 최초 방문 시와 최종 방문 시의 최대교정시력, 빛간섭단층촬영을 이용한 중심와두께를 비교하였으며, 최대교정시력은 logMAR로 환산하여 분석하였다. 또한 두 군 간의 최종 방문 시의 베바시주맙 유리체내주사 횟수도 비교 분석하였으며, 황반부종의 호전 후 재주사까지의 기간을 비교 분석하였다.

모든 환자는 다음의 절차에 따라 베바시주맙 유리체내주사를 시행하였다. 대상 안에 대해 proparacaine hydrochloride

0.5% (Alcaine[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA)으로 점안마취 후 5% povidone iodine으로 눈 주위를 소독하였다. 소독된 개검기를 눈꺼풀 사이에 끼우고 5% povidone iodine과 생리식염수로 눈 표면을 소독 후, 30 Gauge 바늘이 달린 1 mL 주사기를 이용하여 수정체안에서는 각막윤부 후방 3.0 mm, 인공수정체안에서는 각막윤부 후방 3.5 mm 부위에 베바시주맵(1.25 mg/0.05 mL)을 유리체강 내로 주사하였다. 주사 후 점안항생제(Vigamox[®], Alcon)를 시술 후 1주일간 하루 4번 점안하여 2차 감염을 예방하였다.

통계 분석은 SPSS Ver. 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 소프트웨어를 이용하였다. 치료 전후의 비교는 Wilcoxon signed-rank test를 이용하였으며, 두 군 간의 비교는 Mann-Whitney U-test를 이용하였다. *p*-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다. 본 연구는 후향적 연구로 피험자 동의면제 연구이며, 헬싱키선언에 입각한 본원 의학연구윤리심의위원회의 승인 아래 진행되었다(승인 번호: DFE-19-ORIO-041).

결 과

대상 기간 내에 109명 109안이 분지망막정맥폐쇄에 동반된 황반부종으로 진단받고 베바시주맵 유리체내주사를 시행 받았으며, 이 중에서 황반부종의 호전 후 재발이 없었던 10명, 유리체내주사에 반응이 없어 다른 치료를 시행한 19명, 유리체출혈로 인한 유리체절제술을 시행한 9명, 백내장이 증가하여 수술을 받은 3명을 제외한 68명 68안이 최종적으로 연구에 포함되었다. 총 68명 68안 중 베바시주맵

유리체내주사만 시행한 군(A군)의 평균 연령은 61.00 ± 11.81 세(36-85세)였으며 남자가 6명, 여자가 24명이었고, 베바시주맵 유리체내주사와 0.1% 브롬페낙 점안액을 병용한 군(B군)의 평균 연령은 68.68 ± 10.54 세(40-78세)였으며 남자는 10명, 여자는 28명이었다. 치료 전 최대교정시력(logMAR)은 A군은 0.65 ± 0.23 , B군은 0.68 ± 0.25 였으며, 치료 전 중심와두께(μ m)는 A군은 535.27 ± 104.74 , B군은 540.71 ± 118.09 였다. 치료 전 연령, 성별, 최대교정시력 및 중심와두께는 두 군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 증상 발현 기간은 A군은 17.03 ± 8.50 일, B군은 20.95 ± 8.90 일로 B군에서 A군에 비해 조금 더 길었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 허혈성인 경우 A군은 6안, B군은 10안, 신생혈관이 관찰된 경우 A군은 3안, B군은 5안으로 각각 B군에서 조금 더 많았으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 그 외 고혈압, 당뇨, 고지혈증의 전신 질환 유무, 백내장수술의 과거력, 굴절값은 두 군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

최대교정시력은 A군에서 치료 전 0.65 ± 0.23 에서 치료 12개월 후 0.34 ± 0.24 로 유의한 호전을 보였으며($p=0.01$), B군에서는 치료 전 0.68 ± 0.25 에서 치료 12개월 후 0.36 ± 0.23 로 유의한 호전을 보였고($p=0.01$), 치료 12개월 후 두 군 간의 유의한 차이는 없었다($p=0.69$). 중심와두께는 A군에서 치료 전 $535.27 \pm 104.74 \mu$ m에서 치료 12개월 후 $252.57 \pm 30.01 \mu$ m로 유의한 호전을 보였으며($p=0.01$), B군에서는 치료 전 $540.71 \pm 118.09 \mu$ m에서 치료 12개월 후 $260.58 \pm 35.99 \mu$ m로 유의한 호전을 보였고($p=0.01$), 치료 12개월 후 두 군 간의 유의한 차이는 없었다($p=0.33$) (Table 2).

Table 1. Baseline characteristics

| Characteristic | Group A | Group B | <i>p</i> -value* |
|----------------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| Mean age (years) | 61.00 ± 11.81 | 68.68 ± 10.54 | 0.69 |
| Sex (female:male) | 24:6 | 28:10 | 0.61 |
| Baseline BCVA (logMAR) | 0.65 ± 0.23 | 0.68 ± 0.25 | 0.68 |
| Baseline CFT (μ m) | 535.27 ± 104.74 | 540.71 ± 118.09 | 0.85 |
| Duration of symptom (days) | 17.03 ± 8.50 | 20.95 ± 8.90 | 0.12 |
| > 5 DD of nonperfusion | 6/30 | 10/38 | 0.30 |
| Neovascularization | 3/30 | 5/38 | 0.29 |
| Hypertension | 19/30 | 28/38 | 0.75 |
| Diabetes | 12/30 | 14/38 | 0.81 |
| Hypercholesterolemia | 21/30 | 24/38 | 0.44 |
| Pseudophakia | 16/30 | 30/38 | 0.12 |
| SE (diopters) | 0.42 ± 1.38 | 0.34 ± 1.26 | 0.65 |

Values are presented as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated. 'Group A' is patients treated with IVB alone, 'Group B' is patients treated with IVB combined with 0.1% bromfenac ophthalmic solution.

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution; CFT = central foveal thickness; DD = disc diameter; logMAR = logarithm of minimum angle of resolution; SE = spherical equivalent; IVB = intravitreal bevacizumab.

*Statistical significance was calculated by Mann-Whitney U-test.

베바시주맵 유리체내주사 횟수는 A군에서 5.0 ± 0.6 회, B군에서 4.1 ± 0.7 회로 B군에서 유의하게 적었다($p < 0.01$) (Table 2). 황반부종의 호전 후 첫 번째 재주사까지의 기간은 A군 9.21 ± 2.08 주, B군 10.14 ± 3.60 주로 B군에서 A군에 비해 길었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었으며($p = 0.328$), 황반부종의 호전 후 두 번째 재주사까지의 기간은 A군 17.95 ± 2.66 주, B군 19.70 ± 3.34 주로 B군에서 유의하게 길었다($p = 0.043$) (Table 3). 경과 관찰기간 동안 망막박리, 유리체출혈, 안내염 등의 심각한 부작용은 관찰되지 않았으며, 베바시주맵 유리체내주사에 의한 전신 부작용 및 점안 브롬페낙에 의한 국소 부작용도 관찰되지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종에서 베바시주맵 유리체내주사와 0.1% 브롬페낙 점안액 병용요법의 효과에 대해 알아보고자 하였으며, 12개월 간의 추적 관찰 결과 병용 요법을 시행한 환자에서 단일 요법에 비해 해부학적 및 기능적으로는 유의한 차이가 없었으나, 주사 횟수가 유의하게 적었다.

황반부종은 시력저하를 일으킬 수 있는 망막분지정맥폐쇄의 가장 심각한 합병증으로 다양한 치료법들이 연구되었다. BVOS의 결과를 토대로 격자레이저광응고술이 망막분지정맥폐쇄에 합병된 황반부종으로 인한 시력저하를 유의하게 감소시켜주어 처음으로 표준 치료로 인정되었으나, 시력회복 정도가 제한적이고 느리다는 한계가 있었다.¹⁷ SCORE study에서는 트리암시놀론 유리체내주사가 격자레이저광응고술에 비해 더 빠른 시력 호전을 보여주었으나, 그 효과가 장기적으로는 유지되지 못하는 한계가 있었다.¹⁸ 그 후 황

반부종의 정도와 유리체강 내 interleukin-6과 같은 염증 사이토카인 및 혈관내피성장인자의 농도가 밀접한 관련이 있다는 것이 밝혀져, 혈관내피성장인자를 타겟으로 한 치료법들이 많이 연구되었다.^{3,19,20} 항혈관내피성장인자 중 하나인 베바시주맵은 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종의 치료에 기능적 및 해부학적으로 신속하고 뚜렷한 효과가 있음이 여러 연구를 통해 밝혀졌다.⁵⁻⁷ 또한 BRAVO study에서 매달 라니비주맵을 주사한 결과 뚜렷한 시력개선 효과가 있었으며, 그 후속 연구들에서도 그 효과는 지속되었다.²¹⁻²⁵ VIBRANT study에서는 애플리베스트 유리체내주사가 격자레이저광응고술에 비해 우월한 시력개선 효과를 나타내었다.²⁶ 이러한 연구 결과들을 토대로 최근에는 항혈관내피성장인자 유리체내주사가 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종의 일차 치료 중 하나로 널리 행해지고 있다. 하지만 이러한 항혈관내피성장인자는 반감기가 3.2-5.6일로 짧아 치료 효과를 유지하기 위해서는 수 회의 반복적인 주사가 필요하며, RETAIN study에 따르면 절반 정도에서 2년 이상 반복적인 주사가 필요하였으며 4년 후에도 주사가 필요한 경우도 있었다.^{7-8,21-25} 이러한 반복적인 주사는 안내염, 망막박리, 유리체출혈, 뇌출혈, 심근경색 등 심각한 합병증

Table 3. Comparison of period from the improvement of macular edema to reinjection between two groups

| Period (weeks) | Group A | Group B | p-value* |
|-----------------|------------------|------------------|----------|
| 1st reinjection | 9.21 ± 2.08 | 10.14 ± 3.60 | 0.328 |
| 2nd reinjection | 17.95 ± 2.66 | 19.70 ± 3.34 | 0.043 |

Values are presented as mean \pm standard deviation. 'Group A' is patients treated with IVB alone, 'Group B' is patients treated with IVB combined with 0.1% bromfenac ophthalmic solution. IVB = intravitreal bevacizumab injection alone.

*Statistical significance was calculated by Mann-Whitney U-test.

Table 2. Comparison of visual acuity, central foveal thickness and number of injections between two groups

| Variable | Group A | Group B | p-value* |
|----------------------|---------------------|---------------------|----------|
| BCVA (logMAR) | | | |
| Baseline | 0.65 ± 0.23 | 0.68 ± 0.25 | 0.59 |
| 12 month | 0.34 ± 0.24 | 0.36 ± 0.23 | 0.69 |
| p-value† | 0.01 | 0.01 | |
| CFT (μ m) | | | |
| Baseline | 535.27 ± 104.74 | 540.71 ± 118.09 | 0.85 |
| 12 month | 252.57 ± 30.01 | 260.58 ± 35.99 | 0.33 |
| p-value† | 0.01 | 0.01 | |
| Number of injections | 5.0 ± 0.6 | 4.1 ± 0.7 | 0.01 |

Values are presented as mean \pm standard deviation. 'Group A' is patients treated with IVB alone, 'Group B' is patients treated with IVB combined with 0.1% bromfenac ophthalmic solution.

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution; CFT = central foveal thickness; IVB = intravitreal bevacizumab injection alone.

*Statistical significance was calculated by Mann-Whitney U-test; †Wilcoxon signed-rank test.

의 위험을 증가시킬 뿐 아니라 비용적으로도 큰 부담으로 작용한다.²⁷ 이러한 단점을 보완하고자 주사 횟수를 줄이기 위한 항혈관내피성장인자와 항염증의 병합치료가 시도되었다.

브롬페낙은 백내장수술 후 통증 및 염증 완화를 위해 주로 사용되는 점안 비스테로이드 항염증제로 몇몇 연구에서 브롬페낙 점안이 황반부종 치료를 위한 항혈관내피세포 성장인자의 주사 횟수를 줄여준다는 보고가 있었다.^{13,28} Baklayan et al²⁹은 토끼를 이용한 실험에서 점안 24시간 후 망막, 맥락막 및 공막에서 유효한 농도의 브롬페낙이 검출됨을 보고하였고, Yoshinaga et al³⁰은 실험용 쥐 모델에서 브롬페낙 점안이 항산화 단백질 heme-oxygenase-1 경로를 통해 혈관내피성장인자 발현을 감소시킨다고 보고하였다. 이렇듯 브롬페낙 점안은 후극부 염증 감소에 도움이 될 수 있으며, 혈관내피성장인자 및 염증의 증가가 주 병인인 황반부종의 치료에 도움이 될 수 있다. Gomi et al²⁸은 연령관련황반변성에 의한 황반부종의 치료로 라니비주맙 유리체내주사 시 0.1% 브롬페낙 점안액 병용군에서 라니비주맙 단일 치료군에 비해 유의한 주사 횟수의 감소를 보고하였다. Shimura and Yasuda¹³은 분지망막정맥폐쇄에 의한 황반부종에 대한 치료로 베바시주맙 유리체내주사 시 0.1% 브롬페낙 점안액이 시력예후에는 영향을 주지 않지만 주사 횟수를 유의하게 줄여준다고 보고하였다. 본 연구에서도 기존 연구들과 같이 시력예후에는 차이가 없었으나 0.1% 브롬페낙 점안액 병용군에서 베바시주맙 단일 치료군에 비해 주사 횟수가 통계적으로 유의하게 적었다.

본 연구는 Shimura and Yasuda¹³의 기존 연구와 몇 가지 차이점이 있다. 첫 번째로 연구 대상 및 재주사 기준에 차이가 있다. 기존 연구에서는 최초 1회 주사 후 황반부종이 호전되지 않으면 연구 대상에서 제외하였으나, 본 연구에서는 1회 주사 후 황반부종이 지속된 경우 재주사를 시행하였으며 재주사 후 호전된 경우도 연구 대상에 포함시켰다. 또한 기존 연구에서는 허혈성 망막분지정맥폐쇄인 경우 대상에서 제외하였으나, 본 연구에서는 허혈성인 경우도 포함시켜 비교 분석하였다. 그리고 기존 연구에서는 빛간섭단층촬영상 중심와두께가 400 μm 이상인 경우 재주사하였으나, 본 연구에서는 300 μm 이상이면서 망막하액 및 망막내액이 관찰되는 경우에 재주사를 시행하였다. 본 연구에서는 주사 횟수가 두 군에서 각각 5.0 ± 0.6 회, 4.1 ± 0.7 회로 기존 연구의 4.8 ± 1.2 회, 3.8 ± 1.1 회보다 많은 편인데, 이러한 연구 대상 및 재주사 기준의 차이가 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 두 번째로는 기존 연구와 달리 본 연구에서는 황반부종이 호전된 후 재주사까지의 기간을 분석하였다. 첫 번째 재주사까지의 간격은 B군에서 A군에 비해 조금 더

길었지만 통계학적으로 유의한 차이는 없었고, 두 번째 재주사까지의 간격은 B군에서 A군에 비해 통계학적으로 유의하게 길었다. 첫 번째 재주사까지는 그 기간이 비교적 길지 않아 통계학적인 유의미를 나타내지 않았을 가능성이 있으며, 두 번째 재주사까지의 간격에 통계학적으로 유의한 차이가 나는 것은 0.1% 브롬페낙 점안액이 재발에 영향을 주었을 가능성을 시사한다. 세 번째로 기존 연구에서는 치료 3개월 후부터 0.1% 브롬페낙 점안액을 사용하였으나, 본 연구에서는 치료 시작과 동시에 사용하였다.

본 연구는 후향적 연구로 적은 수의 환자를 대상으로 단기간의 경과 관찰을 통해 얻은 결과라는 한계점이 있으며, 환자들에게 0.1% 브롬페낙 점안액의 사용에 대해 내원 때마다 강조하였으나 순응도를 확인하지 못했다는 한계점이 있다. 또한 본 연구는 두 명의 술자에 의해 진행되었고 동일한 기준으로 치료를 시행하였지만 완벽하게 통제되지 않았을 가능성이 있어 무작위배정에 따른 결과값과는 차이가 있을 수 있다는 한계점이 있다. 결론적으로, 0.1% 브롬페낙 점안액은 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에 대한 치료로 베바시주맙 유리체내주사 시 보조 요법으로 사용될 수 있으며, 시력예후에는 영향을 미치지 못하지만 주사 횟수를 감소시켜줄 가능성이 있다.

REFERENCES

- 1) Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117:313-9.e1.
- 2) Silva RM, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Blood-retina barrier in acute retinal branch vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:721-6.
- 3) Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:309-15.
- 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) Kriechbaum K, Michels S, Prager F, et al. Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:518-22.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intra-

- vitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855-9.
- 9) Smiddy WE. Economic considerations of macular edema therapies. *Ophthalmology* 2011;118:1827-33.
- 10) Pinna A, Blasetti F, Ricci GD, Boscia F. Bromfenac eyedrops in the treatment of diabetic macular edema: a pilot study. *Eur J Ophthalmol* 2017;27:326-30.
- 11) Li S, Hu A, Wang W, et al. Combinatorial treatment with topical NSAIDs and anti-VEGF for age-related macular degeneration: a meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0184998.
- 12) Wyględowska-Promieńska D, Piotrowska-Gwózdź A, Piotrowska-Seweryn A, Mazur-Piotrowska G. Combination of aflibercept and bromfenac therapy in age-related macular degeneration: a pilot study aflibercept and bromfenac in AMD. *Med Sci Monit* 2015;21:3906-12.
- 13) Shimura M, Yasuda K. Topical bromfenac reduces the frequency of intravitreal bevacizumab in patients with branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2015;99:215-9.
- 14) Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2015;35:1016-27.
- 15) Munk MR, Sacu S, Huf W, et al. Differential diagnosis of macular edema of different pathophysiologic origins by spectral domain optical coherence tomography. *Retina* 2014;34:2218-32.
- 16) Abri Aghdam K, Reznicek L, Soltan Sanjari M, et al. Peripheral retinal non-perfusion and treatment response in branch retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2016;9:858-62.
- 17) Finkelstein D. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1986;93:975-7.
- 18) Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-28.
- 19) 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 Ophthalmology* 2005;140:256-61.
- 20) Funk M, Kriechbaum K, Prager F, et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1025-32.
- 21) 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.
- 22) Varma R, Bressler NM, Suñer I, et al. Improved vision-related function after ranibizumab for macular edema after retinal vein occlusion: results from the BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology* 2012;119:2108-18.
- 23) Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118:1594-602.
- 24) Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012;119:802-9.
- 25) 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.
- 26) Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2015;122:538-44.
- 27) Sampart KM, Garg SJ. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:178-83.
- 28) Gomi F, Sawa M, Tsujikawa M, Nishida K. Topical bromfenac as an adjunctive treatment with intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2012;32:1804-10.
- 29) Baklayan GA, Patterson HM, Song CK, et al. 24-hour evaluation of the ocular distribution of (14)C-labeled bromfenac following topical instillation into the eyes of New Zealand White rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008;24:392-8.
- 30) Yoshinaga N, Arimura N, Otsuka H, et al. NSAIDs inhibit neovascularization of choroid through HO-1-dependent pathway. *Lab Invest* 2011;91:1277-90.

= 국문초록 =

황반부종이 동반된 망막분지정맥폐쇄에서 베바시주맵 유리체내주사의 보조치료로서 브롬페낙의 효과

목적: 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종에서 베바시주맵 유리체내주사의 보조치료로서 0.1% 브롬페낙 점안액의 효과를 평가하고자 하였다.

대상과 방법: 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종으로 베바시주맵 유리체내주사 시행 후 12개월 이상 경과 관찰이 가능했던 68명 68안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 0.1% 브롬페낙 점안액을 병용하지 않은 군(30안)과 병용한 군(38안)으로 나누어 치료 12개월 후 최대교정시력 및 중심와두께의 변화, 베바시주맵 유리체내주사 횟수를 비교 분석하였다.

결과: 최대교정시력 및 중심와두께는 두 군 모두에서 통계학적으로 유의한 호전을 보였으며, 12개월째 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다. 베바시주맵 유리체내주사 횟수는 점안한 군(4.1 ± 0.7)이 점안하지 않은 군(5.0 ± 0.6)에 비해 유의하게 적었다($p < 0.01$).

결론: 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종에서 베바시주맵 유리체내주사의 보조치료로서 0.1% 브롬페낙 점안액은 시력예후에는 영향을 미치지 않으나, 주입 횟수를 감소시킬 가능성이 있다.

〈대한안과학회지 2020;61(2):183-189〉

윤종명 / Jong Myoung Yun

대구파티마병원 안과
Department of Ophthalmology,
Daegu Fatima Hospital

