대한안과학회지 2017년 제 58 권 제 10 호
J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(10):1138-1144
ISSN 0378-6471 (Print) · ISSN 2092-9374 (Online)
https://doi.org/10.3341/jkos.2017.58.10.1138

Original Article

# 분지망막정맥폐쇄에서 폐쇄부위에 따른 유리체강 내 베바시주맙주입술의 치료효과

# Intravitreal Bevacizumab Injections for Macular Edema Secondary to Major and Macular Branch Retinal Vein Occlusion

김주연[1,2] · 최경섭[2]

Joo Yoen Kim, MD[1,2], Kyoung Sub Choi, MD, PhD[2]

연세대학교 의과대학 안과학교실[1], 국민건강보험 일산병원 안과[2]

*Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine[1], Seoul, Korea*
*Department of Ophthalmology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital[2], Goyang, Korea*

**Purpose:** To compare therapeutic outcome of intravitreal bevacizumab in treating macular edema between major and macular branch retinal vein occlusion (BRVO).

**Methods:** This retrospective, observational study included 58 eyes from 58 patients with macular edema secondary to BRVO. All patients were treated with intravitreal bevacizumab injection at baseline, followed by further injections as required with monthly follow-up. Central foveal thickness and best-corrected visual acuity (BCVA) were evaluated after treatment between major and macular BRVO during 12 months of follow-up.

**Results:** The mean best-corrected visual acuity (BCVA) in the major BRVO group (39 eyes), expressed as the logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR), decreased from 0.66 ± 0.47 to 0.34 ± 0.28 after 12 months of treatment ($p$ = 0.011). Similarly, in the macular BRVO group (19 eyes), the BCVA decreased from 0.60 ± 0.41 to 0.30 ± 0.22 ($p$ = 0.014). The central foveal thickness decreased in the major BRVO group from 498.5 ± 194.3 μm to 311.3 ± 178.5 μm and in the macular BRVO group from 442.4 ± 155.8 μm to 297.2 ± 145.7 μm ($p$ = 0.004 and 0.002, respectively). However, there was no significant difference between the groups with regard to either BCVA improvement or decrease in central foveal thickness. The mean injection number of macular BRVO (2.6 ± 1.6) was significantly lower than that of major BRVO (3.5 ± 1.4, $p$ = 0.021).

**Conclusions:** The visual acuity improvement achieved after 12 months of intravitreal bevacizumab injection did not differ significantly between major and macular BRVO. However, significantly fewer injections were required for macular BRVO than major BRVO.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(10):1138-1144

**Keywords:** Anti-vascular endothelial growth factor, Bevacizumab, Branch retinal vein occlusion, Macular edema

분지망막정맥폐쇄(branch retinal vein occlusion, BRVO)는 성인에서 망막혈관질환 중 당뇨망막병증 다음으로 흔하게 발생하는 혈관질환이다.[1] 분지망막정맥폐쇄로 인한 황반부종은 시력이 감소되는 가장 중요한 원인으로 내측 혈관망막투과장벽이 파괴되어 미세혈관류나 손상된 모세혈관 내피세포의 틈으로 누출된 체액 또는 혈장 성분이 망막의 외망상층이나 내과립층에 고여 황반부 두께를 증가시킴으로써 발생된다.[1,2]

■ **Received:** 2016. 12. 15. ■ **Revised:** 2017. 4. 18.
■ **Accepted:** 2017. 9. 24.

■ Address reprint requests to **Kyoung Sub Choi, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, #100 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10444, Korea
Tel: 82-31-900-0590, Fax: 82-31-900-0343
E-mail: docchoi73@hanmail.net

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

*ⓒ 2017 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.

분지망막정맥폐쇄로 인한 황반부종에 대한 여러 가지 치료방법으로 격자 레이저 광응고술, 단독 유리체절제술 또는 유리체절제술 후 내경계막 제거술 혹은 안내충전물 삽입술, 유리체강내 스테로이드 주입술 등이 전통적으로 많이 시행되어 왔다.[3,4] 최근에는 유리체강내 항혈관내피세포 성장인자(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) 주입술이 분지망막정맥폐쇄로 인한 황반부종에 대한 일차적인 치료의 하나로서 많이 사용되고 있다.[5,6]

분지망막정맥폐쇄의 분류방법은 여러 가지가 제안되어 왔다. 형광안저혈관조영술(fluorescein angiography, FAG) 소견상 ischemic, perfused type으로 분류되기도 하고,[7] 혈관폐쇄가 이루어진 위치에 따라 proximal, distal로 분류되기도 하며, optic disc 내에서 폐쇄가 이루어진 분지망막정맥폐쇄는 hemi-central retinal vein occlusion (CRVO)로 분류되기도 한다.[6,8,9] 최근에는 정맥이 폐쇄된 위치에 따라 major, macular BRVO로 분류하는 방법도 제시된 바 있다.[10] 각각의 분류법은 모두 분지망막정맥폐쇄의 임상적 소견에 따른 것인데, 각각의 분류가 어떤 의미를 갖는지는 아직 충분히 보고되지 않았다. 또한 분지망막정맥폐쇄의 분류에 따라 치료에 대한 반응이 어떠한 차이를 보이는지도 그다지 알려지지 않았다.

본 연구에서는 분지망막정맥폐쇄로 인한 황반부종에서 항혈관내피세포 성장인자 치료 시 망막정맥의 폐쇄부위에 따라서 어떠한 임상적인 차이가 있는지를 알아보고자 하였으며, 임상적으로 관찰되는 major 또는 macular BRVO 분류를 사용하여 항혈관내피세포 성장인자 치료 시 두 군 간에 어떠한 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

2011년 1월부터 2015년 1월까지 분지망막정맥폐쇄로 인한 황반부종으로 치료받은 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 본 연구와 관련된 모든 절차는 본원 연구윤리심의위원회의 승인(승인번호: 2016-10-015)을 받은 후 시행되었으며 다음의 기준을 충족하는 환자들을 연구에 포함하였다; (1) 분지망막정맥폐쇄로 인해 황반 중심부가 침범하는 황반부종이 있는 경우, (2) 유리체강내 베바시주맙(1.25 mg/0.05 mL) 주입술로 황반부종을 치료 받은 경우, (3) 본원에 내원하기 전에 분지망막정맥폐쇄로 진단받아 치료받은 적이 없는 경우, (4) 증상이 발생한지 3개월 이내의 경우, (5) 12개월 이상의 경과관찰을 완료한 경우.

다음의 경우에는 연구대상에서 제외하였다; (1) 베바시주맙 외에 트리암시놀론이나 덱사메타손 임플란트(dexamethasone implant; Ozurdex®, Allergan, Irvine, CA, USA)로 치료받은 경우, (2) 베바시주맙과 다른 약제를 혼합하여 치료받은 경우, (3) 폐쇄부위가 disc margin으로 hemi-CRVO의 양상을 보이는 경우, (4) 당뇨망막병증이 있는 경우, (5) 녹내장 치료를 받고 있는 경우, (6) 시력에 영향을 미칠 만한 유의한 백내장이 있거나 과거 유리체절제술의 과거력이 있는 경우, (7) 황반부 기능에 영향을 미칠 수 있는 다른 질환(e.g. 습성황반변성, 망막전막)을 보이는 경우.

첫 내원 시, 모든 환자들에 대하여 최대교정시력(best-corrected visual acuity [BCVA])을 측정하였고, 세극등을 이용한 안저검사, 형광안저혈관조영술, 스펙트럼 도메인 빛간섭단층촬영(spectral domain optical coherence tomography [SD-OCT]; Zeiss Humphrey Instruments, Dubin, CA, USA)을 시행하였다. 치료 전후 망막중심두께의 측정은 SD-OCT 이미지 상에서 중심와 중심의 내경계막(internal limiting membrane)과 망막색소상피 사이의 수직거리로 하였으며, SD-OCT 기계 내에 내장된 소프트웨어를 사용하여 측정하였다. 시력은 Snellen 차트를 이용하여 측정한 후 통계학적 분석을 위하여 logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR)

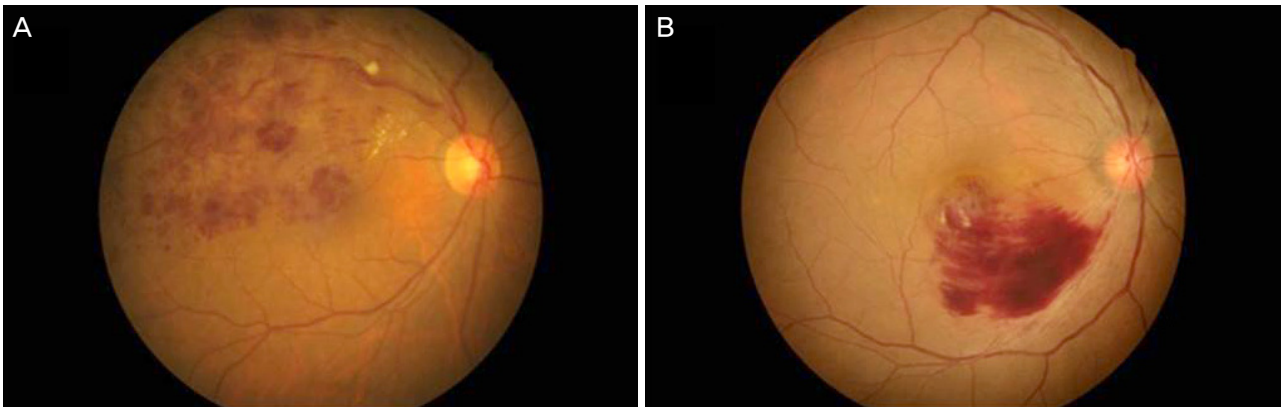


**Figure 1.** Patient's fundus photograph. (A) Fundus photograph of the right eye with superior temporal major branch retinal vein occlusion (BRVO). (B) Fundus photograph of the right eye with macular BRVO.

으로 변환하였다.

기존에 알려진 대로, 대상 환자들을 분지망막정맥폐쇄의 폐쇄 위치에 따라서 다음과 같이 major BRVO 또는 macular BRVO로 분류하였다.[11] 4개의 major branch retinal vein 중 하나의 폐쇄로 인해 관련된 영역의 망막이 침범된 경우를 major BRVO, 황반부 주변(위쪽, 아래쪽 혈관궁 사이)의 정맥이 폐쇄된 경우를 macular BRVO (Fig. 1)로 정의하였다.

첫 주사 치료 이후 매월 경과관찰을 원칙으로 하였으며 매 방문 시마다 시력측정, 안저사진 촬영, SD-OCT를 촬영하였다. 환자의 개인 사정으로 매월 방문하지 못하는 경우라도 최대 2개월 이내에 추가 경과관찰을 시행하였다. 추가적인 주사 치료는 재치료 기준에 부합할 때 추가로 시행하였다(pro-ne-nata, PRN). 재치료는 OCT 검사상 이전 내원시와 비교하여 망막 두께가 증가했거나 반응이 없는 경우에 시행하였으며, 만일 OCT상 뚜렷한 변화가 없더라도 안저 소견상 망막 출혈이 증가되었고 시력이 이전 방문 시보다 2줄 이상(0.2 logMAR 이상) 감소된 경우에는 추가로 주사치료를 시행하였다.

모든 유리체강내 주입술은 무균적인 방법으로 시행되었고, 대상안을 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 30게이지 주사바늘이 달린 1 mL 주사기를 이용하여 베바시주맙 1.5 mg/0.05 mL를 유수정체안은 각막 윤부에서 3.5 mm, 인공수정체안은 3.0 mm 떨어진 섬모체 평면부를 통해 주입하였다.

Major BRVO 군과 macular BRVO 군 사이에 있어 치료 전 baseline characteristics에 어떤 임상적 차이가 있는지 비교하였으며, 베바시주맙 주사 치료 후 시력변화, 중심망막두께의 변화, 3줄 이상 시력호전을 보인 환자의 비율, 주사 횟수 등을 비교하였다.

통계는 SPSS 프로그램(SPSS ver. 13.0 for Windows; IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 같은 군 내에서의 측정치의 비교는 paired *t*-test를 사용하였다. 각 군 간 사이에 비교 시, 연속변수에 대해서는 *t*-test를, 비연속적인 변수에 대해서는 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하였다. 0.05 미만의 *p*값을 통계적으로 유의한 값으로 정의하였다.

**Table 1.** Baseline clinical characteristics of patients with retinal vein occlusion

| | Total (n = 58) | Major BRVO (n = 39) | Macular BRVO (n = 19) | *p*-value |
|---|---|---|---|---|
| Age (years ± SD) | 59.2 ± 6.4 (range 40–81) | 59.6 ± 7.4 | 58.4 ± 8.6 | 0.651* |
| Gender (n, %) | | | | |
| Male | 25 (43.1) | 16 (41.0) | 9 (47.4) | 0.647† |
| Female | 33 (56.9) | 23 (59.0) | 10 (52.6) | |
| Duration from onset (days ± SD) | 27.5 ± 14.4 (range 1-120) | 27.8 ± 18.8 | 26.8 ± 19.5 | 0.542* |
| Systemic condition (n, %) | | | | |
| Arterial hypertension | 42 (72.4) | 28 (71.7) | 14 (73.7) | 0.441† |
| DM | 7 (12.1) | 4 (10.3) | 3 (15.8) | 0.398§ |
| Mean of Baseline BCVA (logMAR) (Snellen equivalent) | 0.64 ± 0.39 (range CF–20/25) (20/87) | 0.66 ± 0.47 (20/91) | 0.60 ± 0.41 (20/79) | 0.269* |
| Baseline BCVA (logMAR) (n, %) | | | | 0.946§ |
| <0.40 (20/40) | 12 (20.7) | 8 (20.5) | 4 (21.1) | |
| 0.40 (20/40) to 1.0 (20/200) | 26 (44.8) | 17 (43.6) | 9 (47.4) | |
| >1.0 (20/200) | 20 (35.5) | 14 (35.9) | 6 (31.5) | |
| FAG finding‡ | | | | 0.755† |
| Ischemic type | 24 (58.5%) | 16 (59.3%) | 8 (57.1%) | |
| Perfused type | 17 (41.5%) | 11 (40.7%) | 6 (42.9%) | |
| Mean baseline central macular thickness ± SD (μm) | 479.6 ± 188.1 | 498.5 ± 194.3 | 442.4 ± 155.8 | 0.214* |
| Macular edema type (n, %) | | | | 0.028§ |
| Combined with serous retinal detachment | 24 (41.4) | 20 (51.3) | 4 (21.1) | |
| Without serous retinal detachment | 34 (58.6) | 19 (48.7) | 15 (78.9) | |

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

BRVO = branch retinal vein occlusion; SD = standard deviation; DM = diabetes mellitus; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; CF = counting finger; FAG = fluorescein angiography.

**p*-value by *t*-test; †*p*-value by Chi-square test; ‡FA was available for 41 eyes (70.7%) among all included eyes. More than 5 disc areas of non-perfusion on the FA image was defined as non-perfused; §*p*-value by Fisher's exact test.

## 결 과

전체 58명 58안이 연구대상에 포함되었다. 평균 나이는 59.2 ± 6.4 (범위: 40–81)세였으며, 25안(43.1%)이 남성이었다. 초진 시 최대교정시력은 0.64 ± 0.39 (범위: 안전수지[counting finger, CF] – 20/25; Snellen equivalent [20/87])였으며, 초진 시 중심망막두께는 479.6 ± 188.1 (range, 288–712) μm였다(Table 1).

39안이 major BRVO로 진단받았고, 19안이 macular BRVO로 진단받았다. 이 두 군 사이에는 평균나이, 성별, 증상기간, 고혈압 유무, 초진 시 최대교정시력에는 큰 차이가 없었다. 초진 시 중심망막두께는 major BRVO가 더 두꺼운 양상을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 황반부종의 형태에는 약간 차이가 있었는데, major BRVO에서 serous retinal detachment가 macular BRVO보다 유의하게 흔하게 관찰되었다($p$=0.028, Table 1). 전체 연구 대상안에 대하여, 안내주입술과 관련한 안내염, 외상성 렌즈 손상, 망막박리, 또는 전신부작용 등은 관찰되지 않았다.

Major BRVO, macular BRVO 군 모두 경과관찰 기간 동안 유의한 시력 호전을 보였다(Fig. 2). Major BRVO 군의 경우 초진 시 최대 교정시력은 0.66 ± 0.47 logMAR (20/91)에서 12개월에는 0.34 ± 0.28 logMAR (20/43)로 유의한 호전을 보였다($p$=0.011). Macular BRVO 군 역시 초진 시 최대 교정시력은 0.60 ± 0.41 logMAR (20/79)에서 12개월에는 0.30 ± 0.22 logMAR (20/39)로 유의한 호전을 보였다 ($p$=0.014).

망막중심두께 역시 major, macular BRVO 군 모두 경과관찰 기간 동안 유의하게 호전되었다(Fig. 3). Major BRVO 군의 경우 초진 시 중심망막두께는 498.5 ± 194.3 μm에서 12개월에는 311.3 ± 178.5 μm로 유의한 호전을 보였으며 ($p$=0.004), macular BRVO 군 역시 초진 시 중심망막두께가 442.4 ± 155.8 μm에서 12개월에는 297.2 ± 145.7 μm로 유의한 호전을 보였다($p$=0.002).

두 군 모두 유의한 치료효과를 보였으나, 두 군 사이에서 시력 예후는 큰 차이를 보이지 않았다(Fig. 2). 치료 1년 후 시력이 호전된 정도나 중심망막두께가 감소한 정도에 유의한 차이가 없었으며, 3줄 이상의 시력 호전을 보인 비율은 major BRVO 군이 약간 더 높은 경향을 보였으나 (43.6% vs. 31.5%), 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 2).

하지만 주사횟수에 있어서는 major, macular BRVO 군 사이에 유의한 차이를 보였다. 전체 58안에 대해서 12개월 동안 시행된 베바시주맙 주사의 평균 횟수는 3.2 ± 2.4 (range 2-8)회였다. Macular BRVO 군의 경우 2.6 ± 1.6회의 평균 주사 횟수를 보였는데, 이것은 major BRVO군의 3.5 ± 1.4회와 비교하여 유의하게 적었다($p$=0.021, Table 2). 전체 대상 환자들을 초진 스넬렌 시력이 0.2보다 나빴던 경우(n=20)와 그보다 좋았던 경우(n=38)로 나누어 비교해 보았을 때에도 macular BRVO 환자군에서 major BRVO 환자들보다 유의하게 주사 횟수가 적었다(각각 $p$=0.043, $p$=0.017; Table 2).

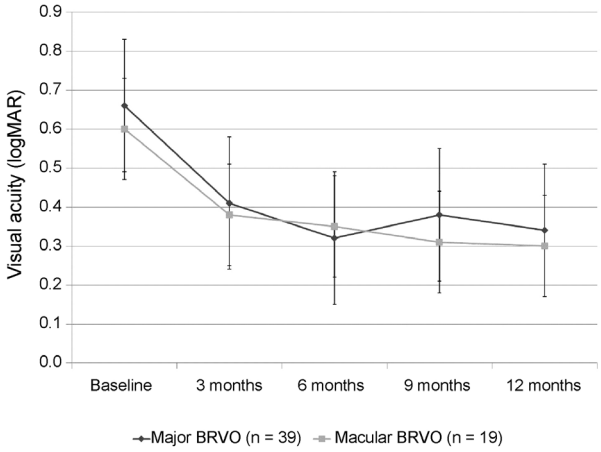


**Figure 2.** Changes of best-corrected visual acuity in logarithm of the minimal angle of resolution in eyes with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO). Although there was a significant improvement during the follow-up period in both major and macular BRVO groups, there was no statistical difference between major and macular BRVO groups in regard to visual outcome.

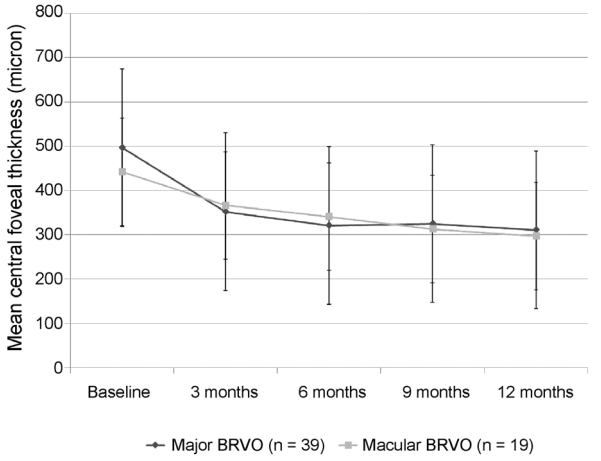


**Figure 3.** Changes in central foveal thickness in eyes with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO). The central foveal thickness was significantly improved after treatment in both groups. However, there was no difference at 12 months between major and macular BRVO groups.

**Table 2.** 12 months results after anti-vascular endothelial growth factor treatment for branch retinal vein occlusion

| | Major BRVO (n = 39) | Macular BRVO (n = 19) | *p*-value |
|---|---|---|---|
| logMAR at 12 months (Snellen equivalent) | 0.34 ± 0.28 (20/43) | 0.30 ± 0.22 (20/39) | 0.672* |
| Mean logMAR change from baseline | -0.32 | -0.30 | 0.366* |
| BCVA changes (n, %) | | | |
| Improved more than 3 lines (improved ≥ logMAR 0.3) | 17 (43.6) | 6 (31.5) | 0.624† |
| Mean central foveal thickness at 12 months (μm) | 311.3 ± 178.5 | 297.2 ± 145.7 | 0.254* |
| Mean central foveal thickness changes from baseline (μm) | -187.2 | -145.2 | 0.182* |
| Number of bevacizumab injections | 3.5 ± 1.4 | 2.6 ± 1.6 | 0.021* |
| Baseline BCVA ≤ 20/100 (n = 20) | 3.7 ± 1.5 | 2.8 ± 1.4 | 0.043* |
| Baseline BCVA > 20/100 (n = 38) | 3.4 ± 1.7 | 2.3 ± 1.5 | 0.017* |

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.
BRVO = branch retinal vein occlusion; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; BCVA = best corrected visual acuity.
*$p$-value by $t$-test; †$p$-value by Chi-square test.

## 고 찰

분지망막정맥폐쇄에 의한 황반부종의 기전은 아직 정확히 밝혀져 있지는 않지만 초기에 허혈로 인한 신경조직의 손상 및 세포 내외에 고장성 환경이 형성되어 부종이 발생하고, 정맥압이 상승하여 혈관내피세포를 손상시켜 혈액망막장벽(blood-retinal barrier)이 파괴되면서 혈장 단백질이 누출되어 망막의 외망상층, 내과립층 등에 부종이 발생한다고 알려져 있다.[12] 또한 망막의 저산소증에 의한 혈관내피성장인자가 증가되는 것이 황반부종의 주요 원인이다.[13]

분지망막정맥폐쇄는 망막정맥의 폐쇄부위에 따라 major, macular BRVO로 구분할 수 있는데, major BRVO는 major retinal vein branch 중 하나의 폐쇄로 인해서 발생하며, macular BRVO는 macular venule의 폐쇄로 인해 발생한다.[10,14] 더 큰 정맥의 폐쇄일수록 망막 허혈의 정도가 더 클 가능성이 높고, 황반부종도 심할 가능성이 높아질 수 있어 폐쇄부위의 차이가 예후에 영향을 미칠 수 있다.

최근에 이러한 major BRVO와 macular BRVO 사이의 자연경과의 차이점이 보고된 바 있다. 261안 망막정맥폐쇄 환자의 자연경과에 대한 연구에 따르면, major BRVO의 경우 황반부종이 가라앉는데 필요한 기간의 중간값(median)은 21개월이었고, macular BRVO의 경우도 18개월로 비슷한 양상을 보인다고 한다.[10] 하지만 시력예후의 측면에서는 차이점이 있는데, 초진 시력이 20/60 이상으로 비교적 좋았던 경우에는 macular BRVO 환자들이 시력이 호전되거나 안정적인 경우가 major BRVO 보다 더 흔했다(86% v.s 75%). 하지만 초진 시력이 20/70 이하로 나쁜 환자들에 대해서는 macular BRVO 환자들이 시력이 호전된 비율이 major BRVO 환자들보다 드물었다(53% vs. 69%).[10,11] 즉, 초진 시력이 좋은 경우 macular BRVO의 자연 경과는 더 좋은 예후를 보였지만, 초진 시력이 안 좋을수록 macular BRVO는 예후가 안 좋은 경우가 많았다. 이런 측면에서, 이 두 형태의 분지망막정맥폐쇄는 황반부종 치료에 대해 다른 예후를 보일 수 있을 가능성이 있다.

그렇지만 본 연구에서는 베바시주맙 치료 후 1년째의 시력 차이는 두 군 사이에서 나타나지 않았다. 두 군 모두 치료 후 1년째에 시력의 측면이나 망막 두께의 측면에서 유의한 호전을 보였으나, 시력 호전의 정도나 두께 감소의 정도에 있어서는 두 군 간 차이가 없었다. 본 연구의 결과로 보면 분지망막정맥폐쇄의 자연 경과에서는 양자간에 예후에 차이가 있을 수도 있지만,[10] 적절한 치료가 이루어진다면 major BRVO나 macular BRVO의 예후에 큰 차이가 없을 수도 있음을 시사한다.

본 연구에서, 시력 예후의 측면에서 치료 결과는 큰 차이가 없었으나 비슷한 치료 결과를 보이는데 필요했던 주사의 횟수는 macular BRVO가 major BRVO보다 유의하게 적었다. 즉, major BRVO보다 적은 주사로 macular BRVO로 인한 황반부종이 조절되는 양상을 보였다. 비록 1년째에 두 군 간에 시력 예후에 차이는 없었지만, 적은 주사 횟수로 황반부종이 조절 가능하다는 점을 고려하면 장기적인 예후는 두 군 간에 차이가 있을 수도 있어 장기 예후도 관찰해 보아야 할 것으로 보인다.

이러한 두 군 간의 주사 횟수의 차이는 여러 가지로 설명될 수 있다. 우선 유리체강내 사이토카인의 농도 차이로 인한 것일 가능성이 있다. Major BRVO의 경우 정맥 폐쇄로 인해 영향을 받는 망막의 영역이 macular BRVO보다 넓으므로, 허혈성 변화 등이 더 심할 가능성이 높다. 실제로, 최근 연구에 따르면 major BRVO의 경우 유리체강내 VEGF와 ICAM-1의 농도가 유의하게 macular BRVO보다 높다고 보고되고 있다.[15,16] 또한 통계적으로 유의하지는 않았지만 본 연구에서 치료 전 중심망막의 두께가 major BRVO가 더 두꺼운 양상을 보였다. 이러한 점도 더 주사를 자주 시행했

어야 하는 원인의 하나로 생각할 수 있다. 본 연구의 결과를 고려할 때, 분지망막정맥폐쇄 환자의 황반부종을 베바시주맙으로 치료하는 경우 major BRVO 환자에서 macular BRVO보다 더 많은 주사횟수가 필요할 수 있음을 인지하는 것이 환자를 치료하고 예후를 예측하며 치료 방침을 정하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

한편, 본 연구에 따르면 major BRVO 군에서 serous retinal detachment가 동반된 경우가 macular BRVO의 경우보다 유의하게 더 흔했다. 최근 보고들에 따르면, serous retinal detachment가 동반되어 있는 황반부종의 경우 그렇지 않은 군과 비교하여 사이토카인 구성이 차이가 있다는 보고가 있다.[17] 실제로 major BRVO에서 염증과 관련된 사이토카인(Monocyte chemotactic protein [MCP]-1, Platelet-derived growth factor [PDGF]-AA, Interleukin [IL]-6, 그리고 IL-8)의 농도가 macular BRVO에 비해 유의하게 높다고 보고된 바 있다.[15,18] 따라서, serous retinal detachment가 동반된 major BRVO의 경우, 트리암시놀론 등의 스테로이드 치료에 대한 효과도 기대해 볼 수 있겠다. 본 연구에서는 베바시주맙에 대한 치료 결과를 비교하였으나, 추후 스테로이드 제재에 따른 두 군 간의 차이점도 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 후향적인 연구라는 점 외에 몇 가지 제한점을 가진다. 앞서 언급하였듯이 본원에서는 분지망막정맥폐쇄 환자를 치료할 때 특별한 loading injection 없이 경과관찰하면서 필요할 때마다 주사하였는데(PRN protocol), 현재 분지망막정맥폐쇄 환자에 대해서 어떤 식의 치료 protocol이 가장 좋은지는 알려져 있지 않은 상황이다. 매월 주사하는 경우(fixed regimen)나, loading injection을 시행했을 때에 major, macular BRVO 사이에 어떤 차이가 있을지에 대해서도 추가적인 연구가 필요하다. 또한 각 군 간의 정확한 비교를 위하여 스테로이드로 치료한 환자는 제외하였다는 점도 제한점이 될 수 있다. 본원에서는 3회나 5회의 베바시주맙 주사에도 불구하고 호전이 없거나 악화되는 분지망막정맥폐쇄의 경우에 트리암시놀론 주입술 치료를 병합하거나 dexamethasone implant로 치료를 바꾸는 경우가 있다. 연구 기간 동안 major BRVO 환자가 치료에 반응이 없어 치료 약제를 바꾼 경우는 9안(23.1%)이었고, macular BRVO 환자의 경우에는 5안(26.3%)이었다. 베바시주맙에 치료 반응이 좋지 않은 환자의 비율은 양 군 간에 통계학적인 차이는 없었다. 하지만 만일 스테로이드가 치료에 같이 사용된 환자의 경우는 BRVO의 종류에 따른 예후 차이를 정확히 판정할 수 없기 때문에, 본 연구에서는 단일 약제에 대한 반응을 관찰하기 위해서 치료방법이 바뀐 환자들은 제외할 수 밖에 없었다. BRVO의 type과 스테로이드 약제에 따른 반응에 대해서는 추후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 분지망막정맥폐쇄로 인한 황반부종의 베바시주맙 치료에 있어서, major BRVO와 macular BRVO 사이에는 시력 예후나 망막중심두께의 변화에는 큰 차이가 없었다. 하지만 macular BRVO의 경우 유의하게 적은 주사치료 횟수가 필요했다. 이러한 임상적 특징은 분지망막정맥폐쇄로 인한 황반부종을 베바시주맙으로 치료할 때 고려할 만한 사항으로 생각된다. 향후 양 군 사이에 있어서 다른 치료약제에 대한 반응과 시력 예후에 대해서도 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## REFERENCES


1) Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. Ophthalmology 2010;117:1094-101.e5.
2) Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. Am J Ophthalmol 1984;98:271-82.
3) Cekiç O, Chang S, Tseng JJ, et al. Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Retina 2005;25:851-5.
4) Arnarsson A, Stefánsson E. Laser treatment and the mechanism of edema reduction in branch retinal vein occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:877-9.
5) Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Retina 2007;27:419-25.
6) Ho M, Liu DT, Lam DS, Jonas JB. Retinal vein occlusions, from basics to the latest treatment. Retina 2016;36:432-48.
7) Beaumont PE, Kang HK. Clinical characteristics of retinal venous occlusions occurring at different sites. Br J Ophthalmol 2002;86:572-80.
8) McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. Ophthalmology 2010;117:1113-23.e15.
9) Hayreh SS, Zimmerman MB. Hemicentral retinal vein occlusion: natural history of visual outcome. Retina 2012;32:68-76.
10) Hayreh SS, Zimmerman MB. Branch retinal vein occlusion: natural history of visual outcome. JAMA Ophthalmol 2014;132:13-22.
11) Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in branch retinal vein occlusion. Retina 2015;35:1016-27.
12) Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. Ophthalmology 2013;120:795-802.
13) 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.
14) Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in central retinal vein occlusion. Retina 2015;35:29-42.
15) Noma H, Mimura T, Yasuda K, et al. Intravitreal ranibizumab and aqueous humor factors/cytokines in major and macular branch retinal vein occlusion. Ophthalmologica 2016;235:203-7.

16) Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Inflammatory factors in major and macular branch retinal vein occlusion. Ophthalmologica 2012;227:146-52.
17) Kim M, Kim Y, Lee SJ. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. Indian J Ophthalmol 2015;63:312-7.
18) Noma H, Mimura T, Shimada K. Role of inflammation in previously untreated macular edema with branch retinal vein occlusion. BMC Ophthalmol 2014;14:67.

= 국문초록 =

# 분지망막정맥폐쇄에서 폐쇄부위에 따른 유리체강 내 베바시주맙주입술의 치료효과

**목적:** 분지망막정맥폐쇄로 인한 황반부종에서 유리체강내 베바시주맙의 치료효과를 폐쇄부위에 따라 비교해 보았다.
**대상과 방법:** 분지망막정맥폐쇄로 인한 황반부종으로 유리체강내 베바시주맙 치료를 받은 환자 58안(58명)을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 통한 연구를 진행하였다. 분지망막정맥폐쇄 환자를 망막정맥폐쇄부위에 따라 두 군(major, macular)으로 나누어 보았다. 모든 환자들에서 치료 전 및 치료 후 12개월간 최대교정시력과 중심망막두께를 측정하였다.
**결과:** Major branch retinal vein occlusion (BRVO) 군(39안)은 12개월 경과관찰 기간 동안 최대교정시력(logMAR)이 0.66 ± 0.47에서 0.34 ± 0.28로 호전되었으며($p$=0.011), macular BRVO 군(19안)도 0.60 ± 0.41에서 0.30 ± 0.22로 호전되었다($p$=0.014). 중심망막두께도 major BRVO 군은 12개월 경과관찰 기간 동안 498.5 ± 194.3 μm에서 311.3 ± 178.5 μm로 감소되었으며($p$=0.004), macular BRVO 군은 442.4 ± 155.8 μm에서 297.2 ± 145.7 μm로 감소되었다($p$=0.002). 그러나 두 군 간에 최대교정시력의 호전이나 중심망막두께의 감소에 의미 있는 차이는 없었다. 12개월 경과관찰 기간 중 평균주사횟수에서 macular BRVO 군이 2.6 ± 1.6회로 3.5 ± 1.4회인 major BRVO 군보다 유의미하게 적었다($p$=0.021).
**결론:** 분지망막정맥폐쇄의 폐쇄부위에 따른 두 군(major, macular) 간에 있어서 황반부종에 대한 유리체강내 베바시주맙 치료는 시력 예후나 중심망막두께의 변화에 있어서 큰 차이를 보이지는 않았다. 다만 macular BRVO 군에는 주사횟수가 major BRVO 군보다 유의미하게 적었으며 향후 이러한 임상적 특징은 분지망막정맥폐쇄 환자의 치료 시 고려할 만한 사항으로 생각된다.
〈대한안과학회지 2017;58(10):1138–1144〉