망막정맥폐쇄 황반부종에서 항혈관내피성장인자와 덱사메타손 삽입물의 2차원 정량적 단기 효과 비교

Two-dimensional Quantitative Effects of Anti-vascular Endothelial Growth Factor and Dexamethasone Implants on Retinal Vein Occlusion

장민수 · 이형우 · 김형찬 · 정혜원

Minsu Jang, MD, Hyungwoo Lee, MD, PhD, Hyung Chan Kim, MD, PhD, Hyewon Chung, MD, PhD

건국대학교 의학전문대학원 건국대학교병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We quantitatively analyzed the therapeutic effects of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) and dexamethasone implants used to treat macular edema caused by retinal vein occlusion.

Methods: Eighty-three patients with branch retinal vein occlusion (BRVO) or central retinal vein occlusion (CRVO) with macular edema treated from February 2009 to August 2019 via anti-VEGF injections or dexamethasone implants were enrolled. The medical records of 83 eyes were retrospectively analyzed. Horizontal B-scan spectral domain optical coherence tomography images spanning the foveal center were obtained before treatment and 1 month later. These were analyzed with the aid of Image J software and the numbers of pixels corresponding to intraretinal and subretinal fluids calculated.

Results: In patients with BRVO, the retinal fluid changes were identical 1 month after injection in both the anti-VEGF injection and the dexamethasone implant groups. For CRVO cases, the dexamethasone implant group exhibited a significantly higher loss of retinal fluid and thus a greater reduction in retinal edema than the anti-VEGF group. Linear regression analysis revealed that in BRVO cases poor final visual acuity was associated with a large amount of fluid at baseline and poor visual acuity 1 and 3 months after treatment. In CRVO cases, poor final visual acuity was associated with a large change in the intraretinal fluid level and poor visual acuity 3 months after treatment.

Conclusions: The extent of anatomical and visual acuity improvement did not differ between the anti-VEGF injection and the dexamethasone injection groups with BRVO. For CRVO patients, the short-term anatomical improvement was significantly greater in the latter group, but the extent of vision improvement was significantly higher in the former group.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(11):1279-1287

Keywords: Anti-vascular endothelial growth factor, Branch retinal vein occlusion, Central retinal vein occlusion, Dexamethasone implant

■ Received: 2020. 3. 5.

■ Revised: 2020. 5. 3.

■ Accepted: 2020. 10. 19.

■ Address reprint requests to Hyewon Chung, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Konkuk University Medical
Center, #120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea
Tel: 82-2-2030-7657, Fax: 82-2-2030-5273
E-mail: hchung@kuh.ac.kr

* This paper was supported by Konkuk University in 2019.

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

황반부종은 망막정맥폐쇄에서 가장 흔한 시력 감소의 원인이다.¹⁻³ 망막정맥폐쇄 시 황반부종이 발생하는 기전은 아직 명확히 알려지지는 않았으나, 망막허혈 및 망막출혈에 따른 염증 반응으로 안구 내 혈관내피성장인자나 염증성 사이토카인과 같은 염증 매개 인자들의 발현이 증가하게 되고, 이로 인해 혈관망막장벽이 손상되는 것이 황반부종 발생의 주요 병태생리로 추정된다.¹ 따라서 항혈관내피성장

인자 및 트리암시놀론, 텍사메타손 삽입물과 같은 스테로이드 주입술이 황반부종의 치료로 시행되고 있으며, 약제들 간의 치료 효과 및 부작용에 대한 다양한 연구들이 시행되었다.^{4,5} 그러나, 망막정맥폐쇄에 따른 황반부종에 사용되는 유리체내 주입술 간의 효과에 대한 여러 비교 연구에도 불구하고, 황반부종을 단층 이미징상 면적에 대해 정량적으로 수치화하여 비교를 한 연구는 보고된 바가 없었다. 본 연구에서는 분지 및 중심망막정맥폐쇄 환자들을 대상으로, 항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) 주입술군과 텍사메타손 삽입물(dexamethasone implant, DEX) 주입술군 간의 정량적 치료 효과를 빛간섭단층촬영 이미지를 이용하여 비교 분석하고 마지막 내원시의 시력과 관련 있는 인자들을 분석하고자 하였다.

대상과 방법

2009년 2월부터 2019년 8월까지 망막분지정맥폐쇄 및 망막중심정맥폐쇄로 인한 황반부종으로 진단 후 처음으로 유리체내 anti-VEGF인 애플리버셉트(aflibercept, Eylea[®]; Regeneration Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, USA), 라니비주맙(ranibizumab, Lucentis[®]; Novartis AG, Basel, Switzerland), 베바시주맙(bevacizumab, Avastin[®]; Genentech, Inc., San Francisco, CA, USA) 또는 DEX (Ozurdex[®];

Allergan Inc., Irvine, CA, USA) 주입술을 받은 환자들 중 최초 주사 후 3개월 이상 추적 관찰이 가능했던 83명 83안의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 경과 관찰 기간 중 최초 1회 주사 후, 중심황반두께 300 μm 이상의 황반부종이 관찰되거나, 황반부종과 함께 시력저하가 발생한 경우 추가로 유리체내 주입술을 시행하였다. 최종 외래 내원일까지를 경과 관찰 기간으로 설정하되, 시행한 주사제 종류가 전환된 경우 변경 전까지를 경과 관찰 기간으로 정의하여 비교 분석에 이용하였다. 주사제 전환은 anti-VEGF군의 경우 평균 5회의 주사 후에도 재발이 잦거나 부종 감소가 제한적이면 DEX로 전환하였으며, DEX군에서는 평균 3회의 주입술 후, 안압상승 또는 백내장 진행과 같은 합병증이 생긴 경우 anti-VEGF 주입술로 변경하였다. 이때 시력과 황반두께에 영향을 미칠 수 있는 망막야막, 황반원공, 당뇨병성 망막병증, 나이관련황반변성과 -8디오퍼 이상의 고도근시 및 레이저 및 유리체망막 관련 수술 기왕력이 있는 환자는 제외하였다. 본 연구는 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며, 건국대학교병원 임상윤리위원회(Institutional Review of Board, IRB)의 승인을 받았다(IRB file 승인 번호: KUMC 2020-02-038).

안내주입술은 무균 수술실에서 주사 전 0.5% 프로파라케인(Proparacaine, Alcaine[®]; Alcon, Fort Worth, TX, USA)으로 점안마취 후, 5% 포비돈 요오다인(povidone iodine) 및

Figure 1. Manual segmentation of intraretinal fluid (IRF) and subretinal fluid (SRF) in spectral domain optical coherence tomography images. (A) Representative image from branch retinal vein occlusion, (B) manual segmentation of IRF with red color, (C) Representative image from central retinal vein occlusion, (D) manual segmentation of IRF with red color and SRF with blue color.

생리식염수로 충분히 세척한 뒤, 개검기를 끼운 상태에서 유수정체안은 각막윤부 하이측 3.5 mm, 인공수정체안에서는 3.0 mm 떨어진 부위에 anti-VEGF (애플리버셉트, 라니비주맵, 베바시주맵)을 주입하였다. DEX (0.7 mg) 역시 동일한 방법으로 주입하였다. 주사 후 1개월, 3개월째 및 최종 내원 시 안압, 최대교정시력을 측정하고 빛간섭단층촬영(spectral-domain optical coherence tomography [SD-OCT], Spectralis; Heidelberg Engineering, Germany)을 시행하였다.

시행한 빛간섭단층촬영에서 황반부를 포함하는 단층 부분을 추출한 뒤, Image J (Image J software, version 1.47, National institutes of Health, Bethesda, MD, USA)을 이용하여 망막내액은 붉은색, 망막하액은 파란색을 이용하여 직접 구획화를 하였고, Python 프로그래밍 언어를 이용하여, 각각의 색에 대한 픽셀 수를 자동으로 추출하여 정량화하였다(Fig. 1). 통계분석 방법은 SPSS ver. 21.0 (IBM Corp., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 군 간 수치 비교에 Mann-Whitney 분석, 최종 시력과 관련된 선형회귀분석, 그리고 나이와 분석 인자들 간의 관계를 알아보기 위하여 Spearman 상관분석을 시행하였고, 통계적 유의성은 p -value<0.05로 하였다.

결 과

망막분지정맥폐쇄 환자 49안 중 anti-VEGF 주입술군은 24안, DEX 주입술군은 25안이었고, 평균 나이는 각각 57.5 ± 10.7 세, 60.4 ± 12.3 세, 총 경과 관찰 기간은 13.9 ± 13.1 개월, 9.0 ± 6.5 개월이었다. 최종 내원 시까지의 평균 주입술 횟수는 anti-VEGF군이 3.6 ± 1.6 회, DEX군이 1.8 ± 0.8 회로 두 군 간 유의한 차이를 보였다($p<0.000$). 최대교정시력(logMAR)은 주입술 후 3개월째에만 anti-VEGF군이 DEX

군에 비해 유의하게 좋았고($p=0.042$), 초진, 1개월, 최종 내원 시에는 차이가 없었다(Table 1).

빛간섭단층촬영을 통해 황반부를 지나는 단층 부위를 추출하여 구획화 및 정량적 수치를 구한 분석에서 anti-VEGF와 DEX군 모두 주입술 1개월째 유의한 망막내액량(intraretinal fluid, IRF) 감소를 보였으나(Fig. 2), 두 군 간 비교에서는 주입술 전($p=0.617$)과 1개월째($p=0.113$) 유의한 차이가 없

Figure 2. Intraretinal fluid (IRF) area before and after anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) or dexamethasone implant (DEX) intravitreal injection in branch retinal vein occlusion (BRVO) and central retinal vein occlusion (CRVO). Both the anti-VEGF and DEX groups showed a significant decrease in IRF at 1 month after injection.

Table 1. Clinical characteristics of patients with macular edema secondary to BRVO or CRVO

Parameter	BRVO			CRVO		
	Anti-VEGF (n = 24)	DEX (n = 25)	<i>p</i> -value*	Anti-VEGF (n = 22)	DEX (n = 13)	<i>p</i> -value*
Age (years)	57.5 ± 10.7	60.4 ± 12.3	0.417	64.1 ± 15.9	73.9 ± 11.6	0.057
F/U (months)	13.9 ± 13.1	9.0 ± 6.5	0.057	6.4 ± 4.5	9.2 ± 5.2	0.139
Injection (n)	3.6 ± 1.6	1.8 ± 0.76	0.000	3.0 ± 1.6	2.0 ± 1.0	0.049
Switch (n)	6/24	10/25	0.263 [†]	6/22	8/13	0.046 [†]
Visual acuity (logMAR)						
Baseline	0.361 ± 0.211	0.555 ± 0.355	0.051	0.928 ± 0.609	1.058 ± 0.572	0.511
At 1 month	0.210 ± 0.198	0.315 ± 0.343	0.322	0.549 ± 0.422	0.918 ± 0.618	0.073
At 3 months	0.162 ± 0.192	0.323 ± 0.340	0.042	0.579 ± 0.492	0.825 ± 0.576	0.191
At final visit	0.166 ± 0.204	0.408 ± 0.527	0.091	0.505 ± 0.410	1.009 ± 0.604	0.011

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

BRVO = branched retinal vein occlusion; CRVO = central retinal vein occlusion; Anti-VEGF = anti-vascular endothelial growth factor; DEX = dexamethasone implant; F/U = follow up; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

*Mann-Whitney *U* test; [†]Fisher's exact test.

었다. 망막내액의 감소량(baseline IRF-1 month IRF) 및 감소 비율(1 month IRF/Baseline IRF)에서도 두 군 간 유의한 차이는 없었다. 일부 환자에서는 망막하액(subretinal fluid, SRF)이 같이 동반된 경우가 있었고, 망막내액과 망막하액을 포함한 총 망막부종량(total fluid)에 대해서도 비교해보았다. 총 망막부종량은 anti-VEGF군과 DEX군 간 주입술 전과 주입술 1개월째 유의한 차이가 없었고, 총 망막부종의 감소량 및 총 망막부종 감소비율에서도 군 간 유의한 차이는 없었다(Table 2).

유리체내 주입술로 인한 감염과 같은 심각한 합병증은 경과 관찰 기간 중 발생하지 않았다. 경과 관찰 기간 중 DEX군 15안에서 주사 후 21 mmHg 이상의 안압상승이 동반되어 안압하강제를 점안하였고, 4안에서 백내장이 진행되었다. 반면, anti-VEGF군에서는 유의한 안압상승이나 백내장 진행은 관찰되지 않았다.

망막중심정맥폐쇄의 경우, 34안 중 anti-VEGF군은 22안, DEX군은 12안이었으며, 평균 나이는 각각 64.1 ± 15.9 , 73.9 ± 11.6 세, 경과 관찰 기간은 6.4 ± 4.5 , 9.2 ± 5.2 개월이었다. 평균 주입술 횟수는 anti-VEGF군이 3.0 ± 1.6 회로 DEX군 2.0 ± 1.0 회보다 유의하게 많았다($p=0.049$). 최대교정시력은 초진, 1개월, 3개월째 두 군 간 유의한 차이는 없었으나(Table 1), 최종 내원 시 최대교정시력은 anti-VEGF군이 0.505 ± 0.410 으로 DEX군 1.009 ± 0.604 에 비해 유의하게 좋았다($p=0.011$).

망막내액량의 경우 anti-VEGF군과 DEX군 간 주입술 전($p=0.098$), 주입술 1개월째($p=0.319$) 유의한 차이는 없었으나, 망막내액 감소량은 DEX군이 anti-VEGF군에 비해 유의하게 많았다($p=0.031$). 망막하액을 포함한 총 망막부종량의 경우도 주입술 전과 주입술 후 1개월째 군 간 차이는 없었으나, 총 망막부종 감소량은 DEX군이 anti-VEGF군보다

Table 2. Quantitative values of intraretinal and total amount of fluid on SD-OCT images

Parameter	BRVO			CRVO		
	Anti-VEGF	DEX	<i>p</i> -value*	Anti-VEGF	DEX	<i>p</i> -value*
Area on SD-OCT (pixel)						
IRF						
Baseline	8,507 $\pm$ 4,987	9,598 $\pm$ 5,854	0.617	20,068 $\pm$ 15,946	29,160 $\pm$ 14,301	0.098
At 1 month	853 $\pm$ 2,007	881 $\pm$ 1,782	0.113	3,107 $\pm$ 6,005	1,185 $\pm$ 2,077	0.319
Δ IRF	7,654 $\pm$ 4,861	8,717 $\pm$ 5,723	0.484	16,960 $\pm$ 13,708	27,974 $\pm$ 14,374	0.031
pIRF (%)	91.8 $\pm$ 19.2	91.5 $\pm$ 18.9	0.123	89.2 $\pm$ 17.3	94.8 $\pm$ 10.7	0.243
Total fluid						
Baseline	9,280 $\pm$ 5,590	11,174 $\pm$ 7,911	0.368	21,806 $\pm$ 17,367	31,986 $\pm$ 16,348	0.113
At 1 month	901 $\pm$ 2,024	1,048 $\pm$ 1,815	0.123	3,394 $\pm$ 6,143	1,304 $\pm$ 2,028	0.489
Δ fluid	8,379 $\pm$ 5,502	10,125 $\pm$ 7,566	0.298	18,412 $\pm$ 15,108	30,682 $\pm$ 16,494	0.031
pfluid (%)	91.8 $\pm$ 18.2	90.8 $\pm$ 18.8	0.168	89.0 $\pm$ 16.7	94.6 $\pm$ 10.5	0.257

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

SD-OCT = spectral domain optical coherence tomography; BRVO = branched retinal vein occlusion; CRVO = central retinal vein occlusion; Anti-VEGF = anti-vascular endothelial growth factor; DEX = dexamethasone implant; IRF = intraretinal fluid; Δ IRF = baseline IRF-1 month IRF; pIRF = 1 month IRF/Baseline IRF; Δ fluid = baseline total fluid-1 month total fluid; pfluid = 1 month total fluid/baseline total fluid.

*Mann-Whitney *U* test.

Figure 3. The relationship between final visual acuity and other factors in branch retinal vein occlusion by linear regression. Poor final visual acuity was associated with a large amount of fluid at baseline (prefluid) and poor visual acuity 1 and 3 months after treatment. logMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

더 컸다($p=0.031$) (Table 2).

최종 내원 시 최대교정시력에 대한 다변량 선형회귀 분석을 시행하였다. 분지망막정맥폐쇄에서는 주입술 전 총 망막부종량이 크고, 주입술 후 1개월, 3개월째 최대교정시력이 나쁠수록 최종 시력이 좋지 않았다(Fig. 3). 중심망막정맥폐쇄의 경우 망막내액 감소량이 많고, 주입술 후 3개월째 최대교정시력이 나쁠수록 최종 시력도 불량하였다(Fig. 4). 합병증으로는 경과 관찰 기간 중 DEX 13안 중 4안에서 주

사 후 21 mmHg 이상의 안압상승이 있어 안압하강제를 점안하였고, 안압은 잘 조절되었다. 2안에서는 백내장이 진행되었다.

한편 분지망막정맥폐쇄에서는 초기 anti-VEGF 주입술을 받은 24안 중 6안에서 DEX 주입술로, DEX 주입술군 25안 중 10안에서 anti-VEGF 주입술로 전환되었다. 중심망막정맥폐쇄에서는 anti-VEGF 주입술군 22안 중 6안에서 DEX 주입술로, DEX 주입술군 12안 중 8안에서 anti-VEGF 주입

Figure 4. The relationship between final visual acuity and other factors in central retinal vein occlusion by linear regression. Poor final visual acuity was associated with large amount of intraretinal fluid (IRF) change (delta IRF) and poor visual acuity 3 months after treatment. logMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

Figure 5. Spearman correlations between age and other factors in branch retinal vein occlusion. The older the patient was, the more the initial intraretinal fluid (PreIRF), total retinal edema (Prefluid) and poor visual acuity initial, 1, 3 months after treatment and final visit. logMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

Figure 6. Spearman correlations between age and other factors in central retinal vein occlusion. There was no significant correlation between age, initial intraretinal fluid (PreIRF) and total retinal edema (Prefluid). However, there was a significant positive correlation with age and visual acuity 1, 3 months after treatment and final visit. logMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

술로 전환되었고, 카이제곱 검정 시 중심망막정맥폐쇄 내 DEX군에서 anti-VEGF로의 유의한 전환 비율이 확인되었다($p=0.046$).

마지막으로, 망막정맥폐쇄에서 나이와 정량적 인자 및 최대교정시력 간 Spearman 상관분석을 시행하였다. 분지망막정맥폐쇄군의 경우 나이가 많을수록 초기 망막내액량, 총 망막부종량 또한 많았으며, 나이가 많을수록, 모든 시점에서 측정된 시력(주입술 전, 주입술 후 1개월, 3개월, 최종 내원 시)이 나뉘었다(Fig. 5). 반면, 중심망막정맥폐쇄군의 경우 나이와 초기 망막내액량 및 총 망막부종량 간 유의한 상관관계는 없었으며, 주입술 후 1개월, 3개월, 최종 내원 시 시력과 유의한 양의 상관관계가 있었다(Fig. 6).

고 찰

망막정맥폐쇄로 인한 황반부종의 발생 기전은 아직 명확하지 않으나, 혈관내피성장인자와 염증성 사이토카인이 병태생리와 관련이 있음이 밝혀졌으며, 따라서 현재는 anti-VEGF 또는 DEX 주입술이 주된 치료로 시행되고 있다.^{2,6,7} Ranibizumab B for the treatment of macular edema following BRANCH Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Efficacy and Safety (BRAVO) 연구에서 라니비주맙의 황반부종 감소 및 시력호전 효과를 확인하였고,⁸ 베바시주맙주입술 또한 황반부종 호전에 효과가 있는 것으로 알려졌다.⁹ 애플리버셉트는 Galileo 연구에서 중심망막정맥폐쇄에서 유의한 효과가 있음이 입증되었고,¹⁰ Geneva 연구에서 DEX 역시 그 효과가 확인되었다.¹¹ 그동안 망막정맥폐쇄에서 anti-VEGF와 DEX의 효과를 비교한 다양한 연구들이 있었다. 이러한 연구들은 모두 중심황반두께를 이용하여 치료 전후의 효과를 비교하였고, 이때 중심황반두께는 빛간섭단층촬영 영기에 내장된 프로그램을 이용하여 중심와 위치에서 내경계막과 망막생소상피까지의 수직거리 값을 이용하였다.^{2,7} Lee et al¹²에 따르면 기존의 당뇨황반부종 연구에서도 황반부종량이 치료 후 임상 결과에 미치는 영향이 연구마다 상이하다는 점에 착안하여, 본래 3차원적 부피 구조인 황반부종을 기존의 높이 및 너비와 같은 수치가 아닌 부피로 정량화하여 내핵층에서의 망막내액 부피인자와 불량한 시력에 후와의 상관관계를 확인하였다. 이에 본 연구에서도 망막내액 및 망막하액에 대해 기존의 단순 수직거리가 아닌 2차원적 범주인 면적으로 주입술 간 효과를 정량적으로 비교하고, 시력예후와의 관련성을 조사해보았다.

망막분지정맥폐쇄에서는 anti-VEGF와 DEX군 모두에서 주입술 후 1개월째 부종량, 부종의 감소량, 부종의 감소 비율 모두 주입술 전에 비해서 유의하게 감소하였으나, anti-

VEGF와 DEX군 간 차이는 없었다. 이는 주입술 후 1개월째와 최종 내원 시 최대교정시력이 군 간 차이가 없는 것과 잘 일치하는 결과이다. 3개월째에는 anti-VEGF군이 DEX군보다 유의하게 시력이 좋은 것으로 나타났는데, 이는 anti-VEGF와 DEX의 반감기와 관련된 것으로 생각된다. 즉 DEX의 경우 약제가 처음 사용될 때 기대하였던 6개월간 지속 효과는 거의 없는 것으로 생각되며, 약동학적으로는 2개월까지 농도가 상승하다가 이후 서서히 농도가 감소하는 것으로 알려져 있고,¹³ 이는 시력 변화와도 일치하는 것으로 나타났다.¹⁴ 반면 anti-VEGF의 경우 평균 반감기는 베바시주맙 3일, 라니비주맙 6일, 애플리버셉트 9일 정도로 알려져 있으며, DEX에 비하면 지속 기간이 짧아 조금 더 잦은 주입술을 필요로 한다.¹⁵ 이로 인해 Gao et al¹⁶에 따르면 anti-VEGF는 보다 잦은 주입술로 인해 유리체 내 일정 농도를 유지할 수 있기에, DEX군에 비해 시력향상을 유지할 수 있을 가능성이 더 큰 것으로 보고하였다. 본 연구에서도 평균 주입술 횟수가 약 2배가량 많은 anti-VEGF군이 DEX군에 비해 3개월째에는 유리체내 농도가 높게 유지되어 두 군 간 유의한 시력 차이가 발생한 것으로 생각된다.

망막중심정맥폐쇄에서는 망막내액량 및 망막부종량의 경우 주입술 후 1개월째 anti-VEGF와 DEX군 간 유의한 차이는 없었으나, 망막내액 감소량 및 망막부종 감소량의 경우 DEX군이 anti-VEGF군에 비해 유의하게 컸다. 최대교정시력은 주입술 1개월, 3개월째에는 두 군 간 유의한 차이가 없었으나, 최종 내원 시에는 anti-VEGF군이 DEX군에 비해 유의하게 좋았다. 평균 경과 관찰 기간의 차이 때문에, 즉, 경과 관찰 기간이 길었던 DEX군의 최종 내원 시 시력이 anti-VEGF군에 비해서 나뉘을 가능성이 있을 것으로 사료된다. 망막중심정맥폐쇄에서는 anti-VEGF와 DEX군 간 주입술 전 망막내액량 및 망막부종량의 차이는 없었으나, DEX군에서는 anti-VEGF군에 비해 주사 1개월째 해부학적 호전 정도가 유의하게 큰 점은 주목할 만하다. 이는 망막분지정맥폐쇄와 달리 정맥압 증가와 혈관내피성장인자 및 염증성 사이토카인의 분비가 광범위한 영역에서 발생하기에, 혈관내피성장인자를 포함한 염증성 매개물질을 함께 억제하는 DEX가 anti-VEGF에 비해, 최소한 초기 치료에서는 보다 나은 해부학적 효과를 나타냈을 가능성을 시사한다.

최종 내원 시 최대교정시력에 대한 다변량 선형회귀 분석 결과, 분지망막정맥폐쇄에서는 주입술 전 총 망막부종량, 주입술 후 1개월, 3개월째 최대교정시력이 유의한 인자로 나타났다. 한편, 중심망막정맥폐쇄의 경우 망막내액 감소량이 많을수록 최종 시력이 불량한 것으로 나타났다. Spearman 상관분석에서 망막내액 감소량이 많은 환자일수록 주입술 전 망막부종량이 컸으며($r=0.975$, $p<0.001$), 이는

분지망막정맥폐쇄에서 주입술 전 총 망막부종량이 클수록 최종 시력이 불량한 결과와 마찬가지로, 치료 전보다 광범위하고 심한 망막부종이 있는 환자들의 시력예후가 나쁠 수 있음을 시사하는 결과이다.

이전의 여러 연구들에서 망막정맥폐쇄에 있어 고혈압 및 혈관 질환과 더불어 나이 역시 주요한 위험인자로 알려져 있으며, 나이가 들수록 망막정맥폐쇄의 유병률이 증가하며,¹⁷ Spooner et al¹⁸은 망막중심정맥폐쇄에서 초기 시력과 더불어 나이가, 최종 시력호전에 대한 주요한 인자임을 보고하였다. 본 연구에서는 최대교정시력과 더불어 나이와 정량적 인자와의 상관관계를 분석해보았다. 분지망막정맥폐쇄군의 경우 나이가 많을수록 초기 망막내액량, 총 망막부종량 또한 많았으며, 주입술 전, 주입술 후 시력 모두 나이가 많을수록 나빠지는 상관관계를 보였다. 중심망막정맥폐쇄군의 경우 나이와 정량적 인자 간 유의한 상관관계는 없었으며, 주입술 후 시력과 나이는 유의한 양의 상관관계가 있었다. 이는 망막정맥폐쇄의 또다른 주요 위험인자인 고혈압 및 이상지질혈증¹⁶과 같은 전신질환의 빈도가 고령일수록 높아지는 것과 관련이 있는 것으로 사료되며, 중심망막정맥폐쇄의 경우 상대적으로 적은 대상으로 인해 정량적 인자와 나이와의 유의한 상관관계가 도출되지 않았을 가능성이 클 것으로 사료된다.

마지막으로 anti-VEGF 및 DEX 주입술 간 약제 전환 비율은 중심망막정맥폐쇄군에서 유의미하게 컸다. 중심망막정맥폐쇄에서는 anti-VEGF 주입술군 22안 중 6안에서만 반복적 재발 및 제한적 효과로 DEX로 변경하였고, DEX 주입술군에서는 13안 중 8안에서 반복적 재발(n=4), 백내장 진행 또는 안압상승(n=4)으로 인해 anti-VEGF 주입술로 전환하게 되었다. DEX 주입술 이후 발생하는 안압상승 및 백내장에 대해서는 보고된 연구마다 그 결과가 상이하나, Geneva 연구에서는 주입술 후 안압이 25 mmHg 이상으로 상승한 환자는 16.0%, 백내장 진행은 67.9%¹¹로 보고되었고, 본 연구에서도 안압상승(n=18, 47%) 및 백내장 진행(n=6, 16%)에 따른 합병증을 확인할 수 있었다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 후향적 연구에 따른 선택비폴립(selection bias) 발생 가능성, 둘째, 경과 관찰 기간 차이에 따른 최종 내원 시일의 편차, 셋째, 정량적 분석에 황반부 단층 이미지만 이용함에 따라 망막 전체의 부종량을 대변하기에는 다소 제한적인 부분이 있다는 점이다. 그러나 기존 연구들에서 측정한 중심황반두께의 수직거리 측정의 한계를 극복하고자, 황반부에서의 망막내액 및 망막하액의 면적을 처음으로 수치화하여 비교함으로써 질환군에 따른 주입술의 효과를 정량적으로 비교하고 이러한 정량적 인자들의 시력예후와의 상관관계를 분석하였다는 것

에 의의가 있겠다. 넷째, 황반부 단층 이미지의 경우 주입술 후 1개월째만을 정량적으로 분석하였기에 장기적인 비교는 제한적이었다. 정량적 효과 비교를 위해 주입술 후 동일 시점을 정하여 분석하는 것이 필요하였으나 약제에 따른 반감기 차이로 1개월째 이후로는 주입술 시행 횟수에 차이가 발생하여 동등한 비교는 어려웠다. 주사 후 1개월째의 경우 효과를 판정하기에 다소 시기가 이를 수는 있으나, 통계 분석상 중심망막정맥폐쇄에서 anti-VEGF 주입술이 89%의 망막부종 감소 비율을 보인 것을 제외하고는 모두 90% 이상의 소실률을 보였기에 정량적 효과 비교에 무리는 없다고 판단하였다. 마지막으로, 최근에 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종 치료 반응 및 재발에 있어 황반부 비관류 정도가 주요한 인자로 작용함이 알려졌다.^{19,20} 본 연구에서는 비관류 영역을 고려하지 않아 이로 인한 약제의 치료 반응 평가에 있어 제한이 있다. 추후 후속 연구에서 망막부종 면적과 함께 황반부 비관류 영역 면적을 정량화하여 치료 반응 및 재발 평가에 함께 고려하고자 한다.

요약하면, 망막정맥폐쇄에서 anti-VEGF와 DEX 주입술은 모두 망막부종 감소와 시력호전에 효과적이었다. 다만, 망막분지정맥폐쇄에서는 anti-VEGF 주입술을 보다 적극적으로 시행하는 것이, 안압상승 및 백내장 진행과 같은 DEX의 합병증은 최소화하면서도, 동등한 정량적 효과 및 양호한 최종 시력예후를 기대할 수 있을 것으로 사료된다. 반면 망막중심정맥폐쇄의 경우에는 황반부종의 해부학적 호전 정도가 더 큰 DEX 주입술을 먼저 고려해 볼 수 있으나, 안압 및 백내장 상태, 공막고정술 시행 여부와 같은 다른 인자도 함께 고려하여 치료 방침을 설정하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and the pathogenesis of macular edema in branch retinal vein occlusion. J Ophthalmol 2019;2019:5185128.
- 2) Song H, Song HJ, Yang JH, Kim DG. A comparison of three intravitreal modalities of branch retinal vein occlusion macular edema. J Korean Ophthalmol Soc 2018;59:834-41.
- 3) Park KH, Rho IH. Short-term visual outcomes according to patterns of macular edema in retinal vein occlusion patients. J Korean Ophthalmol Soc 2012;53:1276-84.
- 4) Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, et al. Management of retinal vein occlusion--consensus document. Ophthalmologica 2011;226:4-28.
- 5) Kim TH, Yoon CK, 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.
- 6) 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.

- 7) Jeong JS, Lee DW, Kim BS, et al. Comparison of short-term effects of intravitreal injection of three modalities on central retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2019;60:1072-9.
- 8) 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* 2011;117:1102-12.e1.
- 9) Ehlers JP, Decroos FC, Fekrat S. Intravitreal bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31:1856-62.
- 10) Korobelnik JF, Holz FG, Roider J, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 GALILEO study. *Ophthalmology* 2014;121:202-8.
- 11) 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.
- 12) Lee H, Kang KE, Chung H, Kim HC. Three-dimensional analysis of morphologic changes and visual outcomes in diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol* 2019;63:234-42.
- 13) 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.
- 14) Hattenbach LO, Feltgen N, Bertelmann T, et al. Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B). *Acta Ophthalmol* 2018;96:e10-8.
- 15) Stewart MW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7:167-80.
- 16) Gao L, Zhou L, Tian C, et al. Intravitreal dexamethasone implants versus intravitreal anti-VEGF treatment in treating patients with retinal vein occlusion: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2019;19:8.
- 17) Song P, Xu Y, Zha M, et al. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health* 2019;9:010427.
- 18) Spooner K, Fraser-Bell S, Hong T, Chang AA. Five-year outcomes of retinal vein occlusion treated with vascular endothelial growth factor inhibitors. *BMJ Open Ophthalmol* 2019;4:e000249.
- 19) Choi KE, Yun C, Cha J, Kim SW. OCT angiography features associated with macular edema recurrence after intravitreal bevacizumab treatment in branch retinal vein occlusion. *Sci Rep* 2019;9:14153.
- 20) Yoo JH, Ahn J, Oh J, et al. Risk factors of recurrence of macular edema associated with branch retinal vein occlusion after intravitreal bevacizumab injection. *Br J Ophthalmol* 2017;101:1334-9.

= 국문초록 =

망막정맥폐쇄 황반부종에서 항혈관내피성장인자와 덱사메타손 삽입물의 2차원 정량적 단기 효과 비교

목적: 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종에서 유리체내 항혈관내피성장인자 및 덱사메타손 삽입물주입술의 치료 효과를 정량적으로 분석하고, 시력호전과 관련된 예후 인자를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2009년 2월부터 2019년 8월까지 분지망막정맥폐쇄 및 중심망막정맥폐쇄로 진단받고, 황반부종으로 유리체내 항혈관내피성장인자 또는 덱사메타손 삽입물주입술을 받은 환자 83명 83안을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 주입술 전과 주입술 후 1개월째 빛간섭단층촬영에서 황반부단층을 추출한 뒤 망막내액과 망막하액 면적의 픽셀 수를 계산하여 두 주입술의 2차원적 정량적 효과를 비교하였다.

결과: 분지망막정맥폐쇄에서는 항혈관내피성장인자와 덱사메타손 삽입물 간 주사 후 1개월째 망막내액 변화량과 망막부종 소실률은 동일하였다. 반면, 중심망막정맥폐쇄에서는 덱사메타손 삽입물군이 항혈관내피성장인자군에 비해 망막내액 변화량 및 망막부종 감소율이 유의하게 높았다. 선형회귀분석에서는 분지망막정맥폐쇄의 경우 치료 전 망막부종량이 클수록, 주입술 1개월째, 3개월째 시력이 나쁠수록 최종 시력이 좋지 않았으며, 중심망막정맥폐쇄에서는 망막내액 변화량이 클수록, 주입술 3개월째 시력이 나쁠수록 최종 시력이 좋지 않았다.

결론: 분지망막정맥폐쇄에서 항혈관내피성장인자 주입술군과 덱사메타손 삽입물주입술군 간의 해부학적 및 시력호전 정도에 차이는 없었으나, 중심망막정맥폐쇄에서는 단기간 해부학적 호전은 덱사메타손 삽입물주입술군이, 시력호전 정도에서는 항혈관내피성장인자 주입술군이 유의하게 컸다.

〈대한안과학회지 2020;61(11):1279-1287〉

장민수 / Minsu Jang

건국대학교 의학전문대학원 건국대학교병원 안과학교실
Department of Ophthalmology, Konkuk
University Medical Center, Konkuk University
School of Medicine