유리체절제술 후 발생한 낭포황반부종에서 브로페낙 점안약의 효과

Effect of Topical Bromfenac as a Treatment of Cystoid Macular Edema Following Pars Plana Vitrectomy

문철원 · 박동근 · 사공민

Cheol-Won Moon, MD, Dong-Geun Park, MD, Min Sagong, MD, PhD

영남대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: To investigate the functional and anatomical effectiveness of bromfenac sodium hydrate ophthalmic solution for the treatment of cystoid macular edema (CME) after pars plana vitrectomy (PPV).

Methods: A retrospective chart review of 53 patients was performed. Thirty-seven eyes received topical 0.1% bromfenac sodium hydrate ophthalmic solution (nonsteroidal anti-inflammatory drug [NSAID] group), and 16 eyes were treated with subtenon triamcinolone acetate injection (injection group). Of the NSAID group, 27 eyes underwent PPV with cataract surgery, and 10 eyes underwent PPV without cataract surgery. Best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), and intraocular pressure (IOP) were measured at baseline and monthly after treatment initiation over a 6-month period.

Results: No significant difference in mean BCVA from baseline was found for either group over the 6-month follow-up. The injection group showed significantly greater improvement in CMT than the NSAID group at 4 months; however, there was no significant difference between the two groups at the 5-month follow-up visit. IOP was significantly higher in the injection group ($p = 0.035$ at 2 months), but not in the NSAID group. In the NSAID group, neither PPV group, with and without cataract surgery, showed any significant difference in mean BCVA from baseline over the 6 months of follow-up. The baseline CMT was significantly greater in the PPV with cataract surgery group than in the PPV without cataract surgery group ($p = 0.023$). However, at the 1-month follow-up, no significant difference in mean CMT from baseline values was observed in either group over the remaining follow-up examinations, up to 6 months.

Conclusions: Topical bromfenac resulted in an improvement in the BCVA and a reduction in the CMT, with a less adverse effect in the treatment of CME after PPV, regardless of whether cataract surgery was performed at the same time.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(12):1467-1476

Keywords: Bromfenac sodium, Irvine-Gass syndrome, Macular edema, Non-steroidal anti-inflammatory agents, Vitrectomy

유리체절제술은 황반원공, 망막전막, 유리체출혈, 망막박

리 등의 다양한 유리체 망막 질환에 대한 치료로 시행되고 있다. 수술 장비와 기구 및 술기의 비약적인 발전에 따라서 수술 적응증이 넓어지고 그 빈도가 점차 증가하면서 다양한 술 후 합병증이 보고되고 있다.^{1,2} 그중 낭포황반부종은 안과 수술 후 시력에 영향을 미치는 가장 흔한 합병증 중 하나로 Irvine-Gass 증후군으로 불리기도 한다.^{3,4} 낭포황반부종은 백내장수술 뿐만 아니라 녹내장수술, 전층각막이식, 공막돌출술, 유리체절제술 등과 같은 다른 안과적 수술 이후에도 발생하는 것으로 알려져 있으며,^{5,6} 백내장수술 후

■ Received: 2020. 6. 3. ■ Revised: 2020. 7. 29.

■ Accepted: 2020. 11. 26.

■ Address reprint requests to **Min Sagong, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Hospital,
#170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea
Tel: 82-53-620-3443, Fax: 82-53-626-5936
E-mail: msagong@ynu.ac.kr

* 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.

시력저하에 관련되는 정도의 낭포황반부종은 1-4%에서 발생한다고 보고되고 있고,⁷ 유리체절제술 후에는 원인 질환과 수술 방법에 따라 유병률이 다양하게 보고되고 있다. 염증성 질환으로 인한 원인을 제외한 단순 비문증에 대한 수술 후 5.5%, 망막전막에 대한 수술로 내경계막제거술을 병행했을 때 12.8%, 그리고 망막박리에 대한 수술 후 안구 내 가스 주입을 시행하였을 때 16.8% 환자에서 낭포황반부종을 진단할 수 있었다고 하였다.⁸⁻¹⁰ 낭포황반부종은 대부분 자연 치유되므로 장기적인 시력저하에 영향을 주지 않는 경우가 많으나 일부 환자의 경우 수술 후 시력저하와 변시증의 원인이 되기도 하며, 증상이 수개월까지 지속되어 치료가 필요한 경우도 있다.⁴ 낭포황반부종의 발생 기전은 명확히 밝혀지지 않았으나, 안과 수술 후 일어나는 염증 반응으로 인해 망막혈관벽이 손상되면서 발생하는 것으로 알려져 있고, 이 염증반응으로 인해 증가된 Prostaglandin 등의 염증 매개체가 중심와 주위의 모세혈관 투과성을 증가시켜 망막층의 낭포성 변화를 일으키는 것으로 추측된다.^{11,12}

이러한 수술 후 발생하는 낭포황반부종의 치료에 대한 연구는 지속적으로 이루어져 왔다. 백내장수술 후 발생한 낭포황반부종에 대해서는 트리암시놀론 아세토나이드(triamcinolone acetonide)를 이용한 후테논낭하 스테로이드 주사술과 유리체강내 텍사메타손 임플란트 삽입술(Ozurdex[®], Allergan Inc., Irvine, CA, USA)이 효과적이었다고 하였으며,¹³⁻¹⁶ 비스테로이드성 항염증제제 점안약 또한 치료 효과를 보일 수 있다고 보고하였다.¹⁷⁻¹⁹ 유리체절제술 후에 발생한 낭포황반부종에서도 후테논낭하 또는 유리체강내 트리암시놀론 주사술과 유리체강내 텍사메타손 임플란트 삽입술, 그리고 비스테로이드성 항염증제제 점안약에 대한 효과가 알려져 있으며,²⁰ 추가적으로 경구 Acetazolamide, 유리체내 항혈관내피세포성장인자 주입술, 그리고 Interferon alpha-2의 피하주사와 같은 치료도 시도되어 왔다.²¹⁻²³

하지만 흔히 사용되는 안내 스테로이드주입술의 경우 반복 주사가 필요할 수 있고 면역 억제 효과로 인해 수술 후 2차 감염의 위험성을 높일 수 있으며 창상 치유에도 영향을 줄 수 있다.^{13,14,24-27} 또한 스테로이드의 사용으로 인한 안압의 상승을 야기할 수 있다고 알려져 왔다.²⁸ 이러한 단점을 극복하기 위해서 낭포황반부종에 대하여 비스테로이드성 항염증제제 점안약에 대한 연구가 지속적으로 이루어져 왔으며,²⁹⁻³² 그중 Bromfenac 성분의 점안약이 다른 제제에 비해 안구내 투과성이 좋아 더 나은 치료 효과를 보이는 것으로 보고되었다.^{31,32} 그러나 유리체절제술 후 발생한 낭포황반부종의 치료로 Bromfenac 점안약의 효과에 대한 보고는 아직 없었다. 이에 본 연구에서는 유리체절제술을 받

은 눈에서 발생한 낭포황반부종에 대해 Bromfenac 점안약의 효과를 알아보고자 후테논낭하 트리암시놀론 주사술의 치료 효과와 비교하였고, 백내장수술 동시 시행 여부에 따라 치료 효과의 차이를 비교해 보고자 하였다.

대상과 방법

대상 선정 및 분포

본 연구는 2018년 3월부터 2019년 9월까지 본원에서 유리체절제술 후 낭포황반부종으로 진단받고 치료를 시작하여 6개월 이상 추적 관찰 가능했던 53명 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 모든 수술은 숙련된 한 명의 술자(M. S.)에 의해 유리체절제술수술장비(Constellation Vision System; Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX, USA)를 이용하여 25게이지 유리체절제술이 시행되었으며, 수술 후 모든 환자에서 술 후 일주일까지 1% Prednisolone acetate (PRED FORTE; Allergan Inc., Irvine, CA, USA)과 1.5% Levofloxacin (Cravit[®] ophthalmic solution; Santen Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan)을 일주일간 사용하고 이후 한, 두 달간 인공누액제와 0.1% Fluorometholone (Fumeron eye drops; Hanlim Pharm. Co., Korea)을 사용하였다. 수술 후 발생한 낭포황반부종은 이전 경과보다 시력저하를 보이면서 안저검사 및 빛간섭단층촬영에서 낭포황반부종이 관찰되고 형광안저촬영에서 전형적인 꽃잎 모양(Petaloid)의 과광광 누출이 보이는 경우로 정의하였다. 이들 환자를 2018년 3월부터 2018년 9월까지의 후테논낭하 트리암시놀론 주사술로 치료하였고(nonsteroidal anti-inflammatory drug [NSAID]군), 이후 2018년 10월부터 2019년 9월까지 0.1% Bromfenac sodium hydrate (Bronuck[®] Ophthalmic Solution; Taejoon, Seoul, Korea) 점안약으로 치료하였다(injection군). NSAID군은 백내장 동시수술 여부에 따라 동시수술군, 단독수술군으로 구분하였다. 이전 6개월 이내에 추가적인 안과수술, 유리체내 약물주입술, 그리고 레이저 치료를 시행한 병력이 있는 경우, 황반부종을 일으킬 수 있는 당뇨망막병증, 망막혈관 폐쇄와 같은 망막혈관병증, 포도막염으로 진단받거나 이로 인한 합병증으로 수술한 환자, 술 후 낭포황반부종만을 대상으로 하기 위해서 수술 전 황반부종이 있던 환자, 후극부의 약물 전달에 영향을 미칠 수 있는 실리콘기름을 술 후 안내충전물로 주입한 경우, 그리고 수술 후 병적근시나 망막전막에 의한 견인으로 층간분리가 관찰되는 환자들은 본 연구에서 제외하였다. 본 연구는 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며 영남대학교병원 임상연구윤리위원회(Institutional review board, IRB)의 승인을 얻었다(승인 번호: 2019-11-055).

치료 및 평가

Injection군은 진단 시 후테논낭하 트리아시놀론주사술을 시행하였고, NSAID군은 부종이 완전히 흡수될 때까지 Bromfenac 점안약을 하루 2회 사용하였다. 두 군 모두 치료 시작 후 6개월까지 매월 경과 관찰하였고 경과 관찰 기간 동안 부종의 증가와 함께 한 줄 이상 시력감소가 있으면 후테논낭하 트리아시놀론 주사술을 추가로 시행하였다.

각 경과 관찰마다 최대교정시력, 중심황반두께, 그리고 안압을 측정하였고, 최대교정시력은 스넬렌 시력을 통계분석을 위하여 로그마 시력(logarithm of the minimal angle of resolution, logMAR)으로 변환하였다. 중심황반두께는 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(spectral domain optical coherence tomography, Spectralis OCT[®]; Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany)을 통해 중심와 직경 1 mm의 망막두께를 장비의 자동화프로그램(Heidelberg Eye, version 1.7.0.0; Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany)을 이용하여 측정하였다. 또한 낭포황반부종의 완전한 소실은 빛간섭단층촬영에서 중심와 1 mm 이내 영역에 망막내액과 망막하

액이 모두 관찰되지 않는 경우로 정의하였다. 안압은 비접촉식 안압검사계를 사용하여 측정하였으며 안압이 21 mmHg 이상일 경우 골드만 압평안압계를 사용하여 재측정하였고, 30 mmHg 이상일 경우 안압상승으로 간주하였다.

통계 분석

데이터의 통계분석을 위해 SPSS Statistics 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 소프트웨어를 이용하였다. 서로 다른 두 군 사이의 비교를 위해 Mann-Whitney *U* test, Pearson's chi square test, Fisher's exact test를 이용하였고, 동일 군내 서로 다른 시점 간의 비교에는 Wilcoxon matched-pairs signed-rank test를 이용하였다. *p*-value가 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

NSAID군 37명의 평균 연령은 63.06 ± 9.39 세였고, injection군 16명의 평균 연령은 61.50 ± 9.65 세였으며($p=0.642$), 유리

Table 1. Demographics and baseline characteristics of the patients

	NSAID group	Injection group	<i>p</i> -value
Number of eyes	37	16	
Sex (male:female)	18:19	10:6	0.266*
Age (years)	63.06 ± 9.39	61.50 ± 9.65	0.642†
Diabetes mellitus	9 (24.3)	3 (18.8)	0.476‡
Hypertension	14 (37.8)	5 (31.3)	0.446*
Lens status			0.607‡
Phakic	28 (75.7)	12 (75.0)	
Pseudophakic	9 (24.3)	4 (25.0)	
Indication for surgery			0.090*
ERM, MH	25 (67.6)	6 (37.5)	
RD	7 (18.9)	3 (18.8)	
SOR	3 (8.1)	2 (12.5)	
Dislocated lens	2 (5.4)	4 (25.0)	
VO	0	1 (6.2)	
Edema status			0.068‡
Intraretinal fluid only	32 (86.4)	10 (62.5)	
Intraretinal and subretinal fluid	5 (13.6)	6 (37.5)	
Number of combined cataract surgery	27 (73.0)	12 (75.0)	0.582‡
Mean spherical equivalent values	-0.29 ± 2.54	0.19 ± 1.32	0.969†
Duration between operation and diagnosis (weeks)	5.81 ± 2.76	6.25 ± 2.08	0.071†
Baseline BCVA (logMAR)	0.51 ± 0.36	0.61 ± 0.11	0.247†
Baseline CMT (μm)	444.62 ± 89.27	473.36 ± 22.09	0.141†
Baseline IOP (mmHg)	15.00 ± 2.69	15.31 ± 2.82	0.961†

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%).

NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug; ERM = epiretinal membrane; MH = macular hole; RD = retinal detachment; SOR = silicone oil removal; VO = vitreous opacity; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; CMT = central macular thickness; IOP = intraocular pressure.

*Pearson's chi square test; †Mann-Whitney *U* test; ‡Fisher's exact test.

체절제술 후 낭포황반부종이 진단될 때까지의 기간은 NSAID군은 5.81 ± 2.76 주였고 injection군은 6.25 ± 2.08 주였다($p=0.071$). 낭포황반부종에 대한 치료를 시행하기 전 평균 최대교정시력(logMAR)은 NSAID군이 0.51 ± 0.36 , injection군이 0.61 ± 0.11 로 유의한 차이를 보이지 않았고($p=0.247$), 평균 중심황반두께는 NSAID군이 $444.62 \pm 89.27 \mu\text{m}$, injection군이 $473.36 \pm 22.09 \mu\text{m}$ 로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.141$). NSAID군에서 Bromfenac 점안약을 사용한 기간은 3.7 ± 3.4 개월이었다. 연구 기간 동안 망막전막, 황반원공, 망막박리, 실리콘기름제거술, 수정체탈구, 그리고 유리체혼탁으로 유리체절제술을 시행한 환자는 모두 610명이었으며, 낭포황반부종으로 치료를 시행한 환자는 53명으로 낭포황반부종의 발생률은 8.6%였다. 유리체절제술을 시행하게 된 원인은 NSAID군에서 망막전막과 황반원공 25안(67.6%), 망막박리 7안(18.9%), 실리콘기름제거술 3안(8.1%), 수정체탈구 2안(5.4%)이었고, injection군에서는 망막전막과 황반원공 6안(37.5%), 망막박리 3안(18.8%), 실리콘기름제거술 2안(12.5%), 수정체탈구 4안(25.0%), 유리체혼탁 1안(6.2%)으로 두 군 간의 차이는 없었다($p=0.090$). 그 외 성비, 기저질환, 초기 안압, 수정체 상태, 구면렌즈대응치, 백내장 동시수술 비율도 유의한 차이가 없었다(Table 1).

낭포황반부종에 대한 치료 시작 후 6개월 동안의 평균 최대교정시력을 비교해 보았을 때, 두 군 모두 치료 시행 후 시력상승을 보이면서 초진 때부터 모든 경과 관찰 시점에서 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다(각각, $p=0.882$, $p=0.757$, $p=0.559$, $p=0.466$, $p=0.197$, $p=0.392$, Fig. 1). 각 군별로 처음과 각 관찰 시점 사이의 평균 최대교정시력을 비교해 보았을 때, 두 군 모두 모든 관찰 시점에서 초진 때보다 유의한 시력호전을 보였다(Fig. 1). 치료 시작 후 6개월 동안의 최대교정시력의 변화를 비교해 보았을 때, 4개월째까지 injection군에서 NSAID군에 비해 더 나은 시력상승을 보였으나(각각, $p=0.018$, $p=0.009$, $p=0.028$, $p=0.031$), 5개월 이후는 최대교정시력의 변화에 있어 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다(각각, $p=0.124$, $p=0.127$).

두 군 사이의 평균 중심황반두께를 비교해 보았을 때, 치료 시작 후 1개월에서 4개월까지 NSAID군이 injection군에 비해 유의한 두꺼운 양상을 보였으나(각각, $p=0.005$, $p=0.002$, $p=0.006$, $p=0.006$), 5개월과 6개월째 두 군 사이의 평균 중심황반두께는 유의한 차이가 없었다(각각, $p=0.054$, $p=0.632$, Fig. 2). 처음과 각 관찰 시점 사이의 평균 중심황반두께를 비교해 보았을 때, 두 군 모두에서 모든 관찰 시점에서 처음에 비해 유의한 두께 감소를 보였다(Fig. 2).

치료 시작 후 1개월에서 6개월까지 매달 경과 관찰 기간

Figure 1. Mean changes in best-corrected visual acuity (BCVA) of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) group (n = 37) and injection group (n = 16). (A) Mean BCVA during the follow-up period. (B) Value of mean BCVA during the follow-up period. At each visit during 6 months follow-up, mean BCVA showed no significant difference between two groups. Mean BCVA showed significant decrease from baseline at each visit in both groups. NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Mann-Whitney U test; [†]Wilcoxon signed rank test vs. baseline.

동안 두 군에서 낭포황반부종의 완전한 소실이 나타나는 비율은 NSAID군에서 6/37 (16.2%), 11/37 (29.7%), 16/37 (43.2%), 20/37 (54.1%), 28/37 (76.7%), 37/37 (100.0%)로 나타났으며, injection군에서 7/16 (43.6%), 12/16 (75.0%), 13/16 (81.3%), 14/16 (87.5%), 15/16 (93.8%), 16/16 (100.0%)로 나타났다. 경과 관찰을 시행한 1개월에서 4개월까지 injection군이 NSAID군에 비해 유의하게 높은 비율을 보였으나(각각, $p=0.032$, $p=0.005$, $p=0.015$, $p=0.028$), 5개월과 6개월째 두 군 사이에서 낭포황반부종의 완전한 소실이 일어난 비율은 유의한 차이가 없었다(각각 $p=0.262$, $p=1.00$).

평균 안압은 치료 시작 후 1개월째부터 injection군에서 증가하는 경향을 보였으며, 2개월째는 유의한 상승을 나타

냈다(15.31 ± 2.82 at baseline, 19.56 ± 7.67 at 2 months, $p=0.035$, Table 2). NSAID군은 경과 관찰 기간 동안 안압 상승이 관찰되지 않았다. 치료 시작 후 6개월간의 추적 관찰 기간 동안 30 mmHg 이상의 안압상승을 보인 환자는 총 2명이었으며, 2명 모두 후테논낭하 트리암시놀론주사술 시행 후 안압상승을 보였고 안압하강제 점안만으로 조절되었다.

NSAID군을 백내장 동시수술 여부에 따라 소집단 분류하였을 때, 27안은 동시수술군이었고, 10안은 단독수술군이었다. 두 군 간 질환 분포는 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.113$). 평균 최대교정시력의 경우, 초진 시 두 군 사이의 차이는 없었으며($p=0.148$), 두 군 모두 치료 시작 후

Figure 2. Mean central macular thickness (CMT) of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) group ($n = 37$) and injection group ($n = 16$). (A) Mean CMT during the follow-up period. (B) Value of mean CMT during the follow-up period. From 1 month to 4 months visit of the follow-up period, the mean CMT was significantly thicker in the NSAID group than in the injection group. After 5 months of the follow-up period, the mean CMT showed no significant difference between the two groups. Mean CMT showed significant decrease from baseline at each visit in both groups. *Mann-Whitney U test; †Wilcoxon signed rank test vs. baseline.

Table 2. Mean intraocular pressure changes for 6 months after treatment

Intraocular pressure (mmHg)	Baseline	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	6 months	p-value*
NSAID	15.00 ± 2.69	14.71 ± 2.67	14.75 ± 3.01	15.20 ± 3.71	15.00 ± 2.55	15.50 ± 4.51	15.50 ± 2.68	0.837
Injection	15.31 ± 2.82	18.50 ± 6.43	19.56 ± 7.67	18.30 ± 5.60	16.20 ± 3.35	15.33 ± 4.50	15.62 ± 3.28	0.624
p-value†	0.961	0.116	0.236	0.579	0.421	0.792	0.979	

Values are presented as mean ± standard deviation.

NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug.

*Wilcoxon signed rank test vs. baseline; †Mann-Whitney U -test between two groups.

시력호전을 보이며 모든 관찰 시점에서 유의한 차이를 보이지 않았다(각각, $p=0.091$, $p=0.057$, $p=0.057$, $p=0.098$, $p=0.084$, $p=0.098$, Fig. 3). 각 군에서 초진 때와 각 관찰 시점 사이의 평균 최대교정시력을 비교해 보았을 때, 모든 관찰 시점에서 두 군 모두 초기 시력보다 호전된 결과를 보여주었다(Fig. 3). 평균 중심황반두께는 초진 시 동시수술군에서 더 두꺼운 결과를 보여주었으나($p=0.023$), 치료 시작 후 모든 관찰 시점에서 두 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다(각각, $p=0.242$, $p=0.148$, $p=0.158$, $p=0.062$, $p=0.148$, $p=0.960$, Fig. 4). 평균 최대교정시력과 마찬가지로 두 군 모두 초기 두께보다 모든 관찰 시점에서 유의하게 감소된 두께를 보여주었다(Fig. 4).

첫 치료 후 6개월 경과 관찰 기간 동안 NSAID군은 중심황반두께 증가와 한 줄 이상의 시력저하를 보여 재치료를 시행한 환자가 없었으나, injection군에서는 두 명의 환자에서 재발을 보여 후테논낭하 트리암시놀론 재주사를 시행하였다.

고 찰

본 연구에서 유리체절제술 후 발생한 낭포황반부종은 후테논낭하 트리암시놀론주사술에서 비스테로이드성 항염증

제제인 Bromfenac 점안약보다 초기 시력 변화와 평균 중심황반두께 감소 면에서 더 나은 효과를 보였다. 그러나 6개월간 경과 관찰하였을 때 두 치료법 모두에서 차이 없이 좋은 효과를 나타냈으며 Bromfenac 점안약은 백내장 동시수술 여부에 관계없이 시력호전과 황반중심두께 감소에 효과적이었다.

전체 610명의 유리체절제술을 받은 환자 중 53명에서 술 후 낭포황반부종으로 진단 후 치료를 받아 8.6%의 발생률을 보였다. 이는 기존 연구들에서 보고한 12.8-16.8%에 비해 다소 낮았는데,^{9,10} 술 후 낭포황반부종에 대한 정의와 수술 방법, 그리고 수술 후 사용한 약제 등의 차이가 영향을 준 것으로 생각된다.

Bromfenac 점안약을 사용하였을 때, 평균 최대교정시력은 두 군 모두 치료 시작 후 1개월부터 6개월까지 지속적으로 호전을 보였고, 최대교정시력의 변화량은 후테논낭하 트리암시놀론 주사술과 비교하였을 때 첫 4개월째까지는 주사술이 더 나은 결과를 보였다가 5개월 이후로는 유의한 차이를 보이지 않았다. 기존 연구에서 백내장수술 후 발생한 낭포황반부종은 비스테로이드성 항염증제 점안약을 통해 효과적으로 조절할 수 있다고 보고되어 왔다. Kessel et al³³에 따르면 비스테로이드성 항염증제 점안약을 통해서 낭포황반부종을 효과적으로 막을 수 있다고 하였으며

Figure 3. Mean best-corrected visual acuity (BCVA) of combined operation group (n = 27) and no combined operation group (n = 10) in non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) group. (A) Mean BCVA during the follow-up period. (B) Values of mean BCVA during the follow-up period. At each visit during 6 months of follow-up period, the mean BCVA showed no significant difference between the two groups. Mean BCVA showed significant decrease from baseline at each visit in both groups. *Mann-Whitney U test; †Wilcoxon signed rank test vs. baseline.

Warren et al³¹과 Yüksel et al¹⁸은 낭포황반부종에서 비스테로이드성 항염증제 점안약을 통해 유의한 시력호전을 보고하였다. 유리체절제술을 시행한 후 발생한 낭포황반부종 환자를 대상으로 비스테로이드성 항염증제 점안약을 사용한 연구는 아직 보고된 바는 없으나 유리체절제술을 시행한 모든 환자를 대상으로 비스테로이드성 항염증제 점안약을 사용한 결과는 보고되었다. 유리체절제술 후 모든 환자에게 Ketorolac 0.4% 점안약(Acular LS; Allergan, Inc., Irvine, CA, USA)을 사용한 후 그 효과를 분석한 전향적 연구에서는 Ketorolac 점안약을 사용하였을 때 위약군에 비해 8% 정도의 중심황반두께 감소와 함께 3줄 정도의 시력호전이 있었다고 하였다.³⁴ 유리체절제술 후 낭포황반부종이 발생한 환자만을 대상으로 한 본 연구와 직접적인 비교를 하는 데 있어서는 한계는 있으나 비스테로이드성 항염증제 점안약이 유리체절제술을 시행한 환자에서도 효과적일 수 있다는 것을 의미하며 본 연구의 결과를 뒷받침한다고 하겠다. 반면, 또 다른 전향적인 연구에서는 비스테로이드성 항염증제인 Nepafenac 0.1% 점안약(Nevanac; Alcon, Puurs, Belgium)을 유리체절제술을 시행한 모든 환자에게 사용하여 술 후 발생할 수 있는 중심황반부종에 대한 효과를 보았는데 시력개선과 중심망막두께 감소에 있어서 위약

군에 비해 차이가 없었다고 보고하였다.³⁵ 이는 비스테로이드성 항염증제의 종류에 따라 안구 내 침투율이 다르기 때문으로 판단된다.

비스테로이드성 항염증제 점안약들을 사용 후 유리체내 prostaglandin E2 농도를 비교한 다기관 연구에서 Ketorolac 0.4% 점안약이 Nepafenac 0.1% 점안약보다 유의하게 prostaglandin E2를 낮출 수 있음을 보고하였고,³⁶ 또 다른 동물 실험에서는 Bromfenac이 Nepafenac보다 Prostaglandin E2를 더 감소시킬 수 있음을 보고하였다.³⁷ 이러한 특징은 비스테로이드성 항염증제 점안약의 약력학적 특징에 기인한다고 할 수 있다. 비스테로이드성 항염증제의 경우 cyclooxygenase (COX)를 억제하는 작용을 통해 prostaglandins의 합성을 막아 염증 반응을 억제하고 통증을 조절하는 역할을 하게 된다. 이들 COX 중 COX-2의 경우 염증을 일으키는 데 있어서 핵심적인 역할을 하기 때문에 COX-2의 효과적인 억제가 항염증작용에 있어서 중요하다고 알려져 있다.³⁸ 비스테로이드성 항염증제 중에 Pranoprofen, diclofenac, ketorolac, nepafenac, amfenac 등은 COX-1과 COX-2 모두에 작용하는 반면 Bromfenac은 COX-1보다 COX-2에 선택적으로 작용을 하고 분자구조의 Bromine으로 인해 친유성을 가지고 있어 각막, 유리체 등의 구조물을 더 빨리

Figure 4. Mean central macular thickness (CMT) of combined operation group (n = 27) and no combined operation group (n = 10) in on-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) group. (A) Mean CMT during the follow-up period. (B) Values of mean CMT during the follow-up period. At baseline, combined operation group showed thicker mean CMT than no combined operation group, but at each visit during the 6 months follow-up period, the mean CMT showed no significant difference between the two groups. Mean CMT showed significant decrease from baseline at each visit in both groups. *Mann-Whitney U test; †Wilcoxon signed rank test vs. baseline.

통과하여 작용하기에 더 용이하다고 알려져 있다.^{39,40} 이러한 차이로 인해서 Nepafenac을 사용한 연구에서는 항염증 작용을 하는 데 있어 필요한 충분한 치료 역가에 도달하지 못하여 상대적으로 효과가 부족할 수 있을 것으로 생각된다.

평균 중심황반두께의 경우도 두 군에서 모두 치료 시작 후 1개월부터 6개월까지 지속적으로 초기 중심두께보다 유의한 감소를 보였으며 두 군 사이 비교에서 injection군이 1개월부터 4개월까지 더 나은 결과를 보였다가 5개월 이후로는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 또한 경과 관찰 기간 동안 낭포황반부종의 완전한 소실이 injection군에서 1개월부터 4개월까지 더 빠르게 나타나는 양상을 보였으나 5개월 이후로는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 기존 연구에서 백내장수술 후 발생한 Irvine-Gass증후군 환자를 대상으로 비스테로이드성 항염증제 점안약의 효과를 분석한 논문에 따르면, Bromfenac과 Nepafenac이 중심황반두께를 유의하게 감소시키는 데 효과가 있다고 보고하였고,³¹ 백내장수술 후 발생한 낭포황반부종에서 후테논나하 트리암시놀론주사술과 비스테로이드성 항염증제 Nepafenac 점안약을 비교한 연구에 따르면 점안약이 주사술과 비슷한 중심황반두께 감소를 보인다고 하였다.¹⁸ 본 연구에서는 평균 중심황반두께가 경과 관찰 4개월째까지 NSAID군이 더 두껍게 나타났는데 이는 후테논나하 스테로이드 주사술의 중심황반두께 감소 효과가 더 크기 때문일 수도 있으나, NSAID군이 injection군보다 망막전막 및 황반원공 환자의 비율이 더 높아 유리체절제술 시 내경계막 제거를 필요로 한 경우가 많았기 때문일 수 있다. 유리체절제술과 함께 내경계막 제거를 시행한 환자를 대상으로 백내장수술을 시행한 후 발생한 낭포황반부종에 대해 연구한 전향적인 연구에 따르면 내경계막 제거로 인하여 망막혈액장벽이 손상되면서 황반부종을 초래할 수 있다고 하였다.⁴¹

안압은 치료 전후로 두 군 간에 차이가 없었으나 치료 시작 1개월 뒤에는 injection군에서 상대적으로 높게 나타났으며, 2개월째는 초기 안압에 비해 유의한 상승을 나타냈다($p=0.035$). 이러한 안압상승은 안구내 스테로이드를 사용한 다른 연구에서도 흔하게 보고되고 있다.^{28,42} 반면에 본 연구에서 Bromfenac 점안약을 점안한 환자들은 6개월 동안 안압상승을 보이지 않아 스테로이드 제제에 비해 안압상승의 우려가 없는 것이 Bromfenac 점안약의 또 다른 장점으로 생각된다.

NSAID군을 수술 방법에 따라 소집단 분석했을 때, 백내장 동시수술을 시행한 군에서 초기에 더 심한 낭포황반부종이 발생하는 것을 확인할 수 있었지만 두 군 모두에서 경과 관찰 기간 동안 점안약을 통해 효과적으로 시력회전과 두께 감소를 보였다. 기존 연구에서도 단독 수술보다 복합

적인 수술을 시행했을 때, 낭포황반부종의 빈도가 증가한다고 하였다.⁴³ 망막전막으로 유리체절제술을 시행한 환자를 대상으로 한 연구에서도 환자군을 백내장 동시수술 여부에 따라 나눠 분석했을 때 낭포황반부종 발생이 동시수술을 시행하지 않았을 때 13/124 (10.48%)였고 동시수술을 시행했을 때 18/118 (15.25%)로 나타나 동시수술에서 더 많이 발생하는 경향을 확인할 수 있었다.⁹ 하지만, 본 연구에서 두 군 간에 기능적, 해부학적 호전에 있어 차이를 보이지 않았던 이유는 Bromfenac의 약력학적 특징으로 인해 안내 투과성이 좋아 술 후 더 많은 염증이 발생하는 동시수술군에서도 효과적으로 치료가 가능했기 때문으로 해석된다.

본 연구는 관찰 기간이 6개월로 짧았으며 후향적인 방법으로 비교적 적은 수의 집단을 대상으로 이루어졌다는 제한점이 있다. 또한 각 군에 포함된 환자군의 질환 구성에 따라 치료 결과가 영향을 받을 수 있다. 하지만 두 군 사이에 질환 분포의 유의한 차이는 보이지 않았으며, 낭포황반부종에 영향을 주는 것으로 알려진 당뇨망막병증과 망막혈관폐쇄와 같은 망막혈관질환 및 포도막염이 동반되어 있거나 이들 질환으로 인한 합병증으로 수술 받은 경우를 제외하여 그 영향을 최소화하였다. 모든 환자들에서 술 후 스테로이드 점안약을 사용하던 중 발생한 낭포황반부종에 대해 비스테로이드성 항염증제 점안약 또는 후테논나하 트리암시놀론주사로 치료한 비교 연구였기 때문에 비스테로이드성 항염증제 점안약 단독의 치료 효과를 알기 위해서는 추가적인 연구가 필요하다. 본 연구에서는 대부분의 환자가 백내장 동시수술을 진행하거나(72.9%), 수술 전 이미 위수정체안 상태(24.3%)여서 수술 후 수정체 상태에 따른 비스테로이드성 항염증제의 치료 효과를 비교할 수 없었다.

결론적으로 유리체절제술 후 발생한 낭포황반부종에서 비스테로이드성 항염증제인 Bromfenac은 백내장 동시수술 여부와 관계없이 적은 부작용으로 시력개선 효과를 보였으며 중심황반두께를 효과적으로 감소시킬 수 있었다. 이는 백내장수술 뿐만 아니라 유리체절제술로 인해 발생한 낭포황반부종에서도 Bromfenac 점안약으로 치료를 고려할 수 있음을 의미한다. 향후 대규모 전향적 관찰 연구를 통해 비스테로이드성 항염증제 점안약의 장기적인 치료 효과와 안정성에 대해서 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Eckardt C. Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy. *Retina* 2005;25:208-11.
- 2) Fujii GY, De Juan E Jr, Humayun MS, et al. Initial experience using the transconjunctival sutureless vitrectomy system for vitreoretinal

- surgery. *Ophthalmology* 2002;109:1814-20.
- 3) Drolsum L, Haaskjold E. Causes of decreased visual acuity after cataract extraction. *J Cataract Refract Surg* 1995;21:59-63.
- 4) Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998;96:557-634.
- 5) Choplin NT, Bene CH. Cystoid macular edema following laser iridotomy. *Ann Ophthalmol* 1983;15:172-3.
- 6) Lobes LA Jr, Grand MG. Incidence of cystoid macular edema following scleral buckling procedure. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1230-2.
- 7) Kim SJ, Bressler NM. Optical coherence tomography and cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:46-51.
- 8) de Nie KF, Crama N, Tilanus MA, et al. Pars plana vitrectomy for disturbing primary vitreous floaters: clinical outcome and patient satisfaction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1373-82.
- 9) Frisina R, Pinackatt SJ, Sartore M, et al. Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:47-56.
- 10) Chatziralli I, Theodossiadis G, Dimitriou E, et al. Macular edema after successful pars plana vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment: factors affecting edema development and considerations for treatment. *Ocul Immunol Inflamm* 2019 Oct 2. doi: 10.1080/09273948.2019.1652330. [Epub ahead of print]
- 11) Miyake K, Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 2002;47 Suppl 1:S203-18.
- 12) Ahuja M, Dhake AS, Sharma SK, Majumdar DK. Topical ocular delivery of NSAIDs. *AAPS J* 2008;10:229-41.
- 13) Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, Peyman GA. Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:27-33.
- 14) Konstantopoulos A, Williams CP, Luff AJ. Outcome of intravitreal triamcinolone acetonide in postoperative cystoid macular oedema. *Eye (Lond)* 2008;22:219-22.
- 15) Chin HS, Park TS, Moon YS, Oh JH. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and non-vitrectomized eyes. *Retina* 2005;25:556-60.
- 16) Dutra Medeiros M, Navarro R, Garcia-Arumí J, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with recalcitrant macular edema resulting from Irvine-Gass syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3320-4.
- 17) Sheppard JD. Topical bromfenac for prevention and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery: a review. *Clin Ophthalmol* 2016;10:2099-111.
- 18) Yüksel B, Uzunel UD, Kerci SG, et al. Comparison of subtenon triamcinolone acetonide injection with topical nepafenac for the treatment of pseudophakic cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25:513-9.
- 19) Jeong HK, Shin WB, Seo KY, Lee J. Comparison of 1% prednisolone and 0.1% bromfenac solutions for preventing macular edema after cataract surgery. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:1834-9.
- 20) Furino C, Boscia F, Recchimirzo N, et al. Intravitreal dexamethasone implant for refractory macular edema secondary to vitrectomy for macular pucker. *Retina* 2014;34:1612-6.
- 21) Spitzer MS, Ziemssen F, Yoeruek E, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating postoperative pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:70-5.
- 22) Barone A, Russo V, Prascina F, Delle Noci N. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab for pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2009;29:33-7.
- 23) Deuter CM, Gelissen F, Stübiger N, et al. Successful treatment of chronic pseudophakic macular edema (Irvine-Gass syndrome) with interferon alpha: a report of three cases. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19:216-8.
- 24) McColgin AZ, Heier JS. Control of intraocular inflammation associated with cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:3-6.
- 25) Bartlett JD, Horwitz B, Laibovitz R, Howes JF. Intraocular pressure response to loteprednol etabonate in known steroid responders. *J Ocul Pharmacol* 1993;9:157-65.
- 26) Clark AF, Wilson K, de Kater AW, et al. Dexamethasone-induced ocular hypertension in perfusion-cultured human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:478-89.
- 27) Chang-Lin JE, Burke JA, Peng Q, et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4605-9.
- 28) Jain S, Thompson JR, Foot B, et al. Severe intraocular pressure rise following intravitreal triamcinolone: a national survey to estimate incidence and describe case profiles. *Eye (Lond)* 2014;28:399-401.
- 29) Flach AJ, Dolan BJ, Irvine AR. Effectiveness of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1987;103:479-86.
- 30) Flach AJ, Kraff MC, Sanders DR, Tanenbaum L. The quantitative effect of 0.5% ketorolac tromethamine solution and 0.1% dexamethasone sodium phosphate solution on postsurgical blood-aqueous barrier. *Arch Ophthalmol* 1988;106:480-3.
- 31) Warren KA, Bahrani H, Fox JE. NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2010;30:260-6.
- 32) Kadrmas E. Bromfenac for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1345.
- 33) Kessel L, Tendal B, Jørgensen KJ, et al. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: a systematic review. *Ophthalmology* 2014;121:1915-24.
- 34) Kim SJ, Lo WR, Hubbard GB 3rd, et al. Topical ketorolac in vitreoretinal surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-masked trial. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1203-8.
- 35) Naithani P, Puranik S, Vashisht N, et al. Role of topical nepafenac in prevention and treatment of macular edema after vitreoretinal surgery. *Retina* 2012;32:250-5.
- 36) Pastore MR, De Giacinto C, Cirigliano G, et al. Vitreous prostaglandin e2 changes after topical administration of diclofenac 0.1%, Indomethacin 0.5%, Nepafenac 0.3%, and Bromfenac 0.09%. *Retina* 2020;40:1838-45.
- 37) Bucolo C, Marrazzo G, Platania CBM, et al. Effects of topical indomethacin, bromfenac and nepafenac on lipopolysaccharide-induced ocular inflammation. *J Pharm Pharmacol* 2014;66:954-60.
- 38) Oka T, Shearer T, Azuma M. Involvement of cyclooxygenase-2 in rat models of conjunctivitis. *Curr Eye Res* 2004;29:27-34.
- 39) 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.
- 40) Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2010;55:108-33.

- 41) Mylonas G, Sacu S, Deák G, et al. Macular edema following cataract surgery in eyes with previous 23-gauge vitrectomy and peeling of the internal limiting membrane. *Am J Ophthalmol* 2013;155:253-9.e2.
- 42) Chin EK, Almeida DRP, Velez G, et al. Ocular hypertension after intravitreal dexamethasone (Ozurdex) sustained-release implant. *Retina* 2017;37:1345-51.
- 43) Tso MO. Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmology* 1982;89:902-15.

= 국문초록 =

유리체절제술 후 발생한 낭포황반부종에서 브로페낙 점안약의 효과

목적: 유리체절제술을 시행한 후 발생한 낭포황반부종에서 비스테로이드성 항염증제 점안약인 Bromfenac의 기능적, 해부학적 효과를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 유리체절제술 후 발생한 낭포황반부종으로 치료를 시행한 53안을 후향적으로 분석하였다. Bromfenac 점안약을 사용한 군(nonsteroidal anti-inflammatory drug [NSAID]군)이 37안이었고, 후테논나하 트리암시놀론주사술을 사용한 군(injection군)이 16안이었다. NSAID군 중 27안은 유리체절제술과 백내장수술을 동시에 시행한 동시수술군이었고, 10안은 유리체절제술만 실시한 단독수술군이었다. 치료 후 6개월간 최대교정시력과 중심황반두께, 안압 변화를 비교하였다.

결과: 평균 최대교정시력은 모든 경과 관찰 기간 동안 두 군 사이에 서로 유의한 차이가 없었고, 평균 중심황반두께는 injection군에서 4개월까지 유의하게 더 많은 감소를 보였으나 이후 두 군 사이에 차이는 없었다. 안압은 injection군에서 상승이 관찰되었으나(2개월째 $p=0.035$) NSAID군에서는 나타나지 않았다. NSAID군을 백내장 동시수술 여부에 따라 비교하였을 때 평균 최대교정시력은 모든 경과 관찰 시점에서 두 군 사이에 유의한 차이가 없었고 평균 중심황반두께는 초진 시 동시수술군이 더 두꺼웠으나($p=0.023$) 이후 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론: 유리체절제술로 인한 낭포황반부종에 Bromfenac 점안약의 사용은 백내장 동시수술 여부와 관계없이 적은 부작용으로 시력개선과 중심황반두께 감소 효과를 보였다.

〈대한안과학회지 2020;61(12):1467-1476〉

문철원 / Cheol-Won Moon

영남대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Yeungnam University College of Medicine