



삼출성 나이관련황반변성 환자와 당뇨황반부종 환자의 전방수 내 사이토카인 농도 분석

Analysis of Aqueous Humor Cytokines in Exudative Age-related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema

왕리령 · 김도균

Li Lyung Wang, MD, Do Gyun Kim, MD, PhD

한양대학교 의과대학 명지병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Myongji Hospital, Hanyang University College of Medicine, Goyang, Korea

Purpose: To investigate the cytokine concentrations of aqueous humor in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD) and diabetic macular edema (DME).

Methods: Fifty-seven subjects were included in the exudative AMD, DME and control groups, each group has 19 patients. Aqueous levels of cytokines epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C), monocyte chemo-attractant protein-1 (MCP-1), hepatocyte growth factor (HGF), interleukin (IL)-3, IL-8, IL-6, IL-12p40, intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) were investigated in each groups. Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney *U* test were performed to compare cytokine concentrations.

Results: Aqueous levels of EGF, VEGF-C, MCP-1, HGF, IL-3, IL-8 were significantly higher in exudative AMD group than control group ($p = < 0.0001, < 0.0001, 0.004, 0.015, < 0.0001, 0.014$) and EGF, VEGF-C, IL-3, IL-8 were significantly higher in DME group than control group ($p = < 0.0001, < 0.0001, < 0.0001, 0.005$). In the comparison between the exudative AMD and DME groups, EGF was significantly higher in the exudative AMD group ($p = 0.001$).

Conclusions: Various cytokines were increased in patients with exudative AMD and DME. In particular, EGF showed a higher level in exudative AMD than in DME.

J Korean Ophthalmol Soc 2023;64(6):482-489

Keywords: Age-related macular degeneration, Aqueous humor, Cytokine, Diabetic macular edema

삼출성 나이관련황반변성 및 당뇨황반부종은 노인 인구

에서 비가역적인 중증 시력장애의 주요 원인으로 두 질환의 발생과 진행에는 혈관신생과 염증이 중요한 역할을 한다. 그동안 두 질환의 병리기전에 관한 여러 연구에서 다양한 사이토카인이 전방수 내에서 발견되었으며, 특정 사이토카인의 농도가 증가한 결과들이 있다.¹⁻³ 특히, 두 질환의 진행에 관여하는 중요한 성장인자로 신생혈관 및 혈관 투과성을 조절하는 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)가 가장 많이 알려져 있는데, 이는 단핵구 및 혈소판을 포함한 모든 염증세포를 활성화시켜 국소 염증에 기여하는 것으로 알려져 있다.^{4,5} 또한, 그동안 연구에 따르면 VEGF 외에도 다른 많은 염증성 사이토카인들이 두 질

■ Received: 2022. 8. 31. ■ Revised: 2023. 1. 2.

■ Accepted: 2023. 5. 23.

■ Address reprint requests to **Do Gyun Kim, MD, PhD**
 Department of Ophthalmology, Myongji Hospital, Hanyang University College of Medicine, #55 Hwasu-ro, 14beon-gil, Deogyang-gu, Goyang 10475, Korea
 Tel: 82-31-810-6250, Fax: 82-31-969-0500
 E-mail: kimdk89@empas.com

* This research was supported by the faculty grant of Myongji Hospital (1702-03-01).

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

© 2023 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.

환이 있는 눈에서 높은 농도로 발견 되었는데, 염증성 사이토카인은 안조직의 백혈구 침윤에 의한 망막조직손상을 유발하며, 신생혈관 발생에도 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀져 있다.^{6,7} VEGF 과발현에 따른 혈관신생이 염증의 원인지 혹은 결과인지는 아직 명확히 밝혀지지 않았으나, 혈관신생과 염증이 상호 의존적으로 작용할 것으로 여겨지고 있다.^{8,9}

그동안 삼출성 나이관련황반변성 및 당뇨황반부종 환자들의 전방수 및 유리체 분석을 통해 사이토카인의 역할을 규명하기 위한 연구가 많이 진행되었지만 서로 상이한 결과를 갖는 경우가 많았으며, 대부분의 연구는 각 질환을 대상으로 시행된 경우가 많다.¹⁻³ 따라서 본 연구에서는 삼출성 나이관련황반변성, 당뇨황반부종 및 정상 대조군 각 3군에서 전방수 내 여러 종류의 사이토카인 농도를 측정하여 그 차이를 비교 분석해 보고자 하였으며, 이를 통해 각 질환의 병인에 주요 기여를 하는 사이토카인을 감별하고자 하였다.

대상과 방법

본 논문은 전향적 연구로 연구과정은 명지병원 기관윤리심의 위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아 진행하였고(IRB 승인번호: MJH 2018-01-039), 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였다. 2018년 3월부터 2020년 11월까지 본원 안과 외래에 내원한 환자 57명을 대상으로 하였으며, 연구에 참여하기 전에 모든 환자로부터 사전 동의를 얻었다.

연구 대상 환자 중 안구 내 주사 치료 과거력, 안구 내 수술력, 광응고망막레이저술을 받은 과거력, 다른 안과 질환이 있는 경우는 연구에서 제외하였다. 대상 환자의 나이, 성별을 조사하여 삼출성 나이관련황반변성 환자 19명 19안, 당뇨황반부종 환자 19명 19안을 연구군으로 선정하였으며, 고혈압, 당뇨 등의 기저 질환이 없는 백내장수술 예정자 19명 19안을 대조군으로 선정하였다.

삼출성 나이관련황반변성 환자 19명 중 양안 나이관련황반변성 환자는 총 5명이었으며, 이들은 모두 실험안은 삼출성 나이관련황반변성, 반대안은 건성 나이관련황반변성에 이환된 환자로 삼출성 나이관련황반변성으로 안구 내 주사 치료 기준에 부합한 해당 안을 실험안으로 선정하여 방수 채취를 시행하였다. 당뇨황반부종 환자 19명 중 양안 당뇨황반부종 환자는 총 6명이었으며, 양안 당뇨황반부종 환자의 경우 빛간섭단층촬영검사를 통해 황반부 두께를 비교하여 황반부종이 더욱 심한 눈을 실험안으로 선정하여 방수 채취를 시행하였다. 당뇨황반부종 환자의 52.6% (10명)는 비

증식성 당뇨망막병증, 47.4% (9명)는 증식성 당뇨망막병증이였다.

전방수 검체는 수술실에서 무균적인 방법으로 채취하였으며, 삼출성 나이관련황반변성 및 당뇨황반부종 환자의 경우 안구 내 주사 치료 이전에, 대조군의 경우 백내장수술 직전에 시행하였다. 우선 프로파라케인(proparacaine; Alcaine[®], Alcon, Puurs, Belgium)으로 점안마취 후 5% 포비돈 요오다인(povidone iodine)으로 눈 표면을 소독한 뒤 눈꺼풀 주위와 눈썹을 문질러 소독하였다. 이후 소독된 개검기를 눈꺼풀 사이에 끼우고 30 gauge 바늘이 달린 1 mL 주사기를 이용하여 전방천자를 시행하였으며, 전방수 양은 0.1-0.15 mL를 채취하였다. 전방수 검체는 즉시 무균 튜브에 옮긴 후 -76°C에 급속 냉각하여 보관하였으며, Human Magnetic Luminex performance Assay (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA)를 이용하여 분석하였다.

분석 방법은 제조회사의 검사방법을 준수하여 시행하였으며 epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), hepatocyte growth factor (HGF), interleukin (IL)-3, IL-8, IL-6, IL-12p40, intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) 총 9가지 사이토카인 인자들을 분석하였다.

각 인자들의 결과값은 SPSS 26.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하여 분석하였다. Demographic factor 분석을 위해 one-way analysis of variance, chi-square test를 시행하였다. 삼출성 나이관련황반변성군, 당뇨황반부종군, 대조군 세 군 간 사이토카인 농도 차이를 비교 분석하기 위해 Kruskal-Wallis test를 시행하였으며, 이후 삼출성 나이관련황반변성군과 대조군, 당뇨황반부종군과 대조군, 삼출성 나이관련황반변성군과 당뇨황반부종군 두 군씩 쌍을 지어 사후분석으로 Mann-Whitney *U* test를 시행하였다. 그리고 제1종 오류를 보정하고자 Bonferroni correction을 통해 *p*-value가 0.0167 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

대상 환자의 평균 나이는 삼출성 나이관련황반변성군 75.1 ± 2.7세, 당뇨황반부종군 73.6 ± 2.3세, 대조군 74.2 ± 2.8세였으며, 삼출성 나이관련황반변성군 19명 중 11명, 당뇨황반부종군 19명 중 8명, 대조군 19명 중 10명이 남자로서 세 군 간에 차이가 없었다(Table 1).

각 그룹당 전방수 내 사이토카인 분석 결과 삼출성 나이관련황반변성군의 사이토카인 농도는 EGF 1.40 ± 0.14 pg/mL,

VEGF-C 300.77 ± 39.77 pg/mL, MCP-1 1,248.27 ± 760.70 pg/mL, HGF 319.62 ± 313.76 pg/mL, IL-3 53.96 ± 3.09 pg/mL, IL-8 30.08 ± 37.32 pg/mL, IL-6 10.55 ± 17.45 pg/mL, IL-12p40 171.99 ± 40.72 pg/mL, ICAM-1 3,809.89 ± 1,748.70 pg/mL, 당뇨병반부종군의 사이토카인 농도는 EGF 1.18 ± 0.96 pg/mL, VEGF-C 296.33 ± 96.85 pg/mL, MCP-1 1,041.85 ± 532.20 pg/mL, HGF 274.91 ± 190.22 pg/mL, IL-3 52.60 ± 3.92 pg/mL, IL-8 26.57 ± 14.18 pg/mL, IL-6 12.63 ± 44.20 pg/mL, IL-12p40 180.31 ± 28.91 pg/mL, ICAM-1 3,820.01 ± 2,040.89 pg/mL, 대조군의 사이토카인 농도는 EGF 0.73 ± 0.18 pg/mL, VEGF-C 257.43 ± 24.33 pg/mL, MCP-1 781.27 ± 443.92 pg/mL, HGF 151.86 ± 126.04 pg/mL, IL-3 46.22 ± 2.34 pg/mL, IL-8 17.58 ± 34.64 pg/mL, IL-6 8.97 ± 3.39 pg/mL, IL-12p40 161.00 ± 56.45 pg/mL, ICAM-1 3,543.90 ± 499.23 pg/mL로 측정되

었다(Table 2).

삼출성 나이관련황반변성군과 대조군 간 비교에서는 EGF, VEGF-C, MCP-1, HGF, IL-3, IL-8 총 6가지 사이토카인이 삼출성 나이관련황반변성군에서 통계적으로 유의하게 높게 나타났으며($p < 0.0001, < 0.0001, 0.004, 0.015, < 0.0001, 0.014$), 당뇨병반부종군과 대조군 비교에서는 EGF, VEGF-C, IL-3, IL-8 총 4가지 사이토카인이 당뇨병반부종군에서 통계적으로 유의하게 높게 나타났다($p < 0.0001, < 0.0001, < 0.0001, 0.005$). 그리고 삼출성 나이관련황반변성과 당뇨병반부종 두 군 간 비교에서는 삼출성 나이관련황반변성군에서 당뇨병반부종군에 비해 EGF가 높은 농도로 측정되었다($p = 0.001$) (Fig. 1).

당뇨황반부종군을 비증식성 당뇨병망막병증군 및 증식성 당뇨병망막병증군으로 세분하여 전방수 내 사이토카인 분석 결과 비증식성 당뇨병망막병증군의 사이토카인 농도는 EGF 1.06 ± 0.12 pg/mL, VEGF-C 285.45 ± 96.96 pg/mL, MCP-1

Table 1. Subject and subgroup demographics

	AMD	DME	Control	Total	p-value
Number of subjects	19	19	19	57	-
Mean age (years)	75.1 ± 2.7	73.6 ± 2.3	74.2 ± 2.8	74.3 ± 2.7	0.231*
Gender distribution (M:F)	11:8	8:11	10:9	29:28	0.612†
OD:OS	7:12	11:8	10:9	28:29	0.401†

Values are presented as mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

AMD = age-related macular degeneration; DME = diabetic macular edema; M = male; F = female; OD = oculus dexter; OS = oculus sinister.

p-value are calculated using the *one-way analysis of variance and †chi-square test.

Table 2. Levels of 9 cytokines in the aqueous humor among 3 groups

	Mean ± SD (pg/mL)			p-value		
	AMD	DME	Control	AMD vs. Control*	DME vs. Control*	AMD vs. DME*
EGF	1.40 ± 0.14	1.18 ± 0.96	0.73 ± 0.18	<0.0001†	<0.0001†	0.001†
VEGF-C	300.77 ± 39.77	296.33 ± 96.85	257.43 ± 24.33	<0.0001†	<0.0001†	0.385
MCP-1	1,248.27 ± 760.70	1,041.85 ± 532.20	781.27 ± 443.92	0.004†	0.02	0.954
HGF	319.62 ± 313.76	274.91 ± 190.22	151.86 ± 126.04	0.015†	0.04	0.863
IL-3	53.96 ± 3.09	52.60 ± 3.92	46.22 ± 2.34	<0.0001†	<0.0001†	0.339
IL-8	30.08 ± 37.32	26.57 ± 14.18	17.58 ± 34.64	0.014†	0.005†	0.665
IL-6	10.55 ± 17.45	12.63 ± 44.20	8.97 ± 3.39	0.863	0.053	0.181
IL-12p40	171.99 ± 40.72	180.31 ± 28.91	161.00 ± 56.45	0.488	0.146	0.435
ICAM-1	3,809.89 ± 1,748.70	3,820.01 ± 2,040.89	3,543.90 ± 499.23	0.385	0.931	0.665

SD = standard deviation; AMD = age-related macular degeneration; DME = diabetic macular edema; EGF = epidermal growth factor; VEGF-C = vascular endothelial growth factor-C; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; HGF = hepatocyte growth factor; IL = interleukin; ICAM-1 = intercellular adhesion molecule 1.

*p-values are calculated between each pair of groups using the Mann-Whitney U test; †Significance level at 5% ($p < 0.0167$) by Bonferroni correction for multiple comparison.

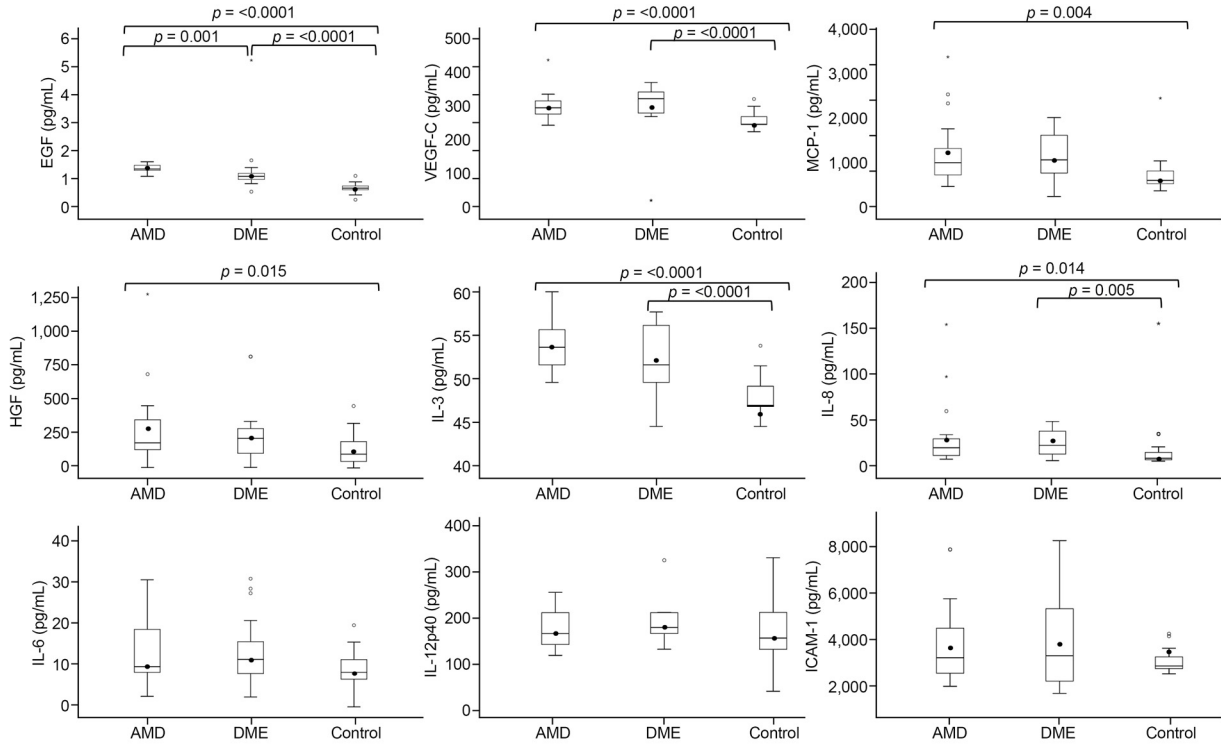


Figure 1. The aqueous levels (pg/mL) of cytokines in AMD, DME, and control groups. The mean values are indicated by the dots. The statistical analyses were performed with the Mann-Whitney *U* test ($p < 0.0167$ by Bonferroni correction). AMD = age-related macular degeneration; DME = diabetic macular edema; EGF = epidermal growth factor; VEGF-C = vascular endothelial growth factor-C; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; HGF = hepatocyte growth factor; IL = interleukin; ICAM-1 = intercellular adhesion molecule 1.

1,003.57 ± 556.16 pg/mL, HGF 249.78 ± 131.59 pg/mL, IL-3 52.96 ± 3.61 pg/mL, IL-8 25.15 ± 14.28 pg/mL, IL-6 12.34 ± 11.43 pg/mL, IL-12p40 176.50 ± 30.91 pg/mL, ICAM-1 3,673.50 ± 2,113.54 pg/mL, 증식성 당뇨망막병증군의 사이토카인 농도는 EGF 1.30 ± 1.28 pg/mL, VEGF-C 307.21 ± 100.89 pg/mL, MCP-1 1,080.13 ± 537.34 pg/mL, HGF 300.04 ± 223.26 pg/mL, IL-3 52.24 ± 4.34 pg/mL, IL-8 27.99 ± 14.72 pg/mL, IL-6 12.92 ± 59.27 pg/mL, IL-12p40 184.12 ± 28.18 pg/mL, ICAM-1 3,966.52 ± 2,078.20 pg/mL로 측정되었으며, 두 군 간 사이토카인 농도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

고 찰

그동안 삼출성 나이관련황반변성 및 당뇨황반부종 환자들의 전방수 및 유리체 내 사이토카인 농도 분석 연구가 많이 진행되었지만, 대부분의 연구는 각 질환을 대상으로 질환의 중증도에 따라 사이토카인 농도를 비교한 연구가 많다.^{1,2} 이에 본 연구에서는 삼출성 나이관련황반변성, 당뇨황반부종 및 정상 대조군의 전방수 내 사이토카인 농도를

측정하여 세 군 간 차이가 있는지 살펴보았다.

이번 연구에서 살펴본 9가지 사이토카인 중 EGF, VEGF-C, IL-3, IL-8이 삼출성 나이관련황반변성군 및 당뇨황반부종군 모두에서 대조군에 비해 유의하게 높은 농도로 검출되었으며, MCP-1과 HGF가 삼출성 나이관련황반변성군에서 대조군에 비해 유의하게 높은 농도로 검출되었다. 또한, 삼출성 나이관련황반변성군에서 당뇨황반부종군에 비해 EGF가 유의하게 높은 농도로 검출되었다. 추가로 당뇨황반부종군을 비증식성 당뇨망막병증군과 증식성 당뇨망막병증군으로 세분하여 비교한 결과 두 군 간 사이토카인 농도는 유의한 차이를 보이지 않았다.

EGF는 망막색소상피세포의 증식 유발인자로, Bikbov et al¹⁰에 따르면 geographic atrophy를 가진 AMD 환자의 치료에 EGF 안내 주입술을 시행한 결과 cystoid macular edema가 호전되었다고 하였다. 또한 기존 연구 결과 삼출성 나이관련황반변성 환자에서 EGF가 높은 농도로 존재하는 것이 확인되었으며, 당뇨황반부종 환자에서 EGF는 망막황반 두께와 상관관계가 있는 것으로 밝혀져 있다.³ 본 연구에서도 마찬가지로 삼출성 나이관련황반변성군 및 당뇨황반부종군 모두에서 대조군에 비해 높은 농도로 검출되었다.

Table 3. Levels of 9 cytokines in the aqueous humor between NPDR and PDR group

	Mean ± SD (pg/mL)		p-value
	NPDR	PDR	NPDR vs. PDR*
EGF	1.06 ± 0.12	1.30 ± 1.28	0.095
VEGF-C	285.45 ± 96.96	307.21 ± 100.89	0.278
MCP-1	1,003.57 ± 556.16	1,080.13 ± 537.34	0.905
HGF	249.78 ± 131.59	300.04 ± 223.26	0.276
IL-3	52.96 ± 3.61	52.24 ± 4.34	0.661
IL-8	25.15 ± 14.28	27.99 ± 14.72	0.604
IL-6	12.34 ± 11.43	12.92 ± 59.27	0.549
IL-12p40	176.50 ± 30.91	184.12 ± 28.18	0.565
ICAM-1	3,673.50 ± 2,113.54	3,966.52 ± 2,078.20	0.543

NPDR = non-proliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy; SD = standard deviation; EGF = epidermal growth factor; VEGF-C = vascular endothelial growth factor-C; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; HGF = hepatocyte growth factor; IL = interleukin; ICAM-1 = intercellular adhesion molecule 1.

*p-values are calculated using the Mann-Whitney U test.

삼출성 나이관련황반변성 및 당뇨황반부종 두 군 간 비교에서는 삼출성 나이관련황반변성군에서 당뇨황반부종군에 비해 EGF가 유의하게 높은 농도로 검출되었는데, 이는 두 질환의 발생기전이 다르기 때문일 것으로 생각된다. 망막 색소상피는 눈에서 외측혈액망막장벽을 구성하며, 산화 스트레스로부터 망막의 보호, 영양소 전달 및 노폐물 처리, 성장인자 합성 및 방출 등 다양한 역할을 수행한다.¹¹ 삼출성 나이관련황반변성의 병인은 망막색소상피세포층의 기능장애로 맥락막신생혈관이 발생하는 질환으로, 신생혈관 분지에 존재하는 내피세포는 장벽기능이 없기 때문에 감각 신경망막, 망막색소상피층에서 단백질 및 지방삼출물 등의 누출이 발생하게 된다. 특히, 맥락막모세혈관층에서 자라기 시작한 혈관은 파열된 브루크막을 통해 황반부까지 침범을 하는 것으로 알려져 있어¹² 망막색소상피세포의 손상이 더욱 클 것으로 생각된다. 이에 반해 당뇨황반부종은 만성 고혈당에 따른 미세혈관 이상 및 폐쇄가 주요한 병인으로, 이로 인한 망막의 허혈성 손상은 이차적으로 다양한 성장인자 분비를 일으켜, 내측혈액망막장벽의 손상을 초래하고 세포외간질액의 축적을 야기한다. 또한 다양한 염증성 사이토카인을 매개로 한 염증 반응도 부종의 발생과 상관이 있는 것으로 밝혀져 있으며, 그 외에도 당뇨 환자에서는 정상인과 달리 불완전 후유리체박리가 많고, 유리체섬유는 수축되어 있으며, 망막앞막의 발생 빈도도 높기 때문에 유리체황반견인 또한 당뇨황반부종의 원인 기전이 될 수 있다.^{13,14} 물론 망막색소상피세포의 이상도 당뇨황반부종의 발생에 관여하는 것으로 알려져 있으나¹⁵ 이는 발병의 주요 메커니즘이 아니다. 따라서 두 질환의 발병기전을 고려하였을 때, 삼출성 나이관련황반변성군이 당뇨황반부종군에

비해 상대적으로 망막색소상피세포층의 손상이 더욱 많으므로 망막색소상피세포의 증식을 담당하는 EGF의 농도가 더욱 높게 측정된 것으로 생각된다.

VEGF는 삼출성 나이관련황반변성과 당뇨황반부종 발생의 주요 기여인자로, VEGF 패밀리 중 VEGF-C는 주로 림프관 신생 및 혈관신생을 담당하며 VEGF-A와 시너지를 일으켜 신생혈관을 만들고, 혈관 투과성을 증가시켜 망막 색소상피층을 손상시키는 것으로 알려져 있다. Cabral et al¹⁶의 연구에 따르면 베바시주맙 안구 내 주사 후 방수 내 VEGF-A의 농도는 감소한 반면, VEGF-C의 농도는 증가하였다고 보고하였고, 이를 신생혈관 형성을 위한 새로운 경로임을 제시하였다. 본 연구에 따르면 삼출성 나이관련황반변성군 및 당뇨황반부종군 모두에서 VEGF-C 농도가 증가되어 있었다. 이는 이러한 질환에서 혈관신생에 VEGF-A 외에도 VEGF-C의 발현이 중요한 역할을 하는 것을 의미하며, 앞으로 OPT-302 (VEGF-C와 VEGF-D 억제)와 같은 combined anti-VEGF 제제가 anti-VEGF A 치료에 반응이 없는 환자들에게 주요 치료 target이 될 수 있음을 뒷받침한다.¹⁷

IL-3의 주요 기능은 다양한 혈액세포의 농도를 조절하는 것으로, 세포사를 예방하고 대식세포, 미반세포, 거핵구의 생존을 촉진하여 염증 과정을 조절한다. IL-8은 허혈성 망막의 내피세포와 신경교세포에서 생성되어 염증 및 혈관신생을 유발한다. 특히 IL-8의 경우 당뇨황반부종 환자에서 망막하액이 있는 경우 망막하액이 없는 경우에 비해 농도가 더욱 높은 것으로 나타나, 당뇨황반부종 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌으며,¹⁸ Brelen et al¹⁹에 따르면 당뇨황반부종 환자에서 IL-8 농도 증가는 최대교정시력 악

화와 상관관계가 있다고 하였다. 본 연구에서는 기존 연구 결과와 마찬가지로 IL-3와 IL-8 모두 삼출성 나이관련황반변성군과 당뇨황반부종군에서 증가된 소견을 보였다.^{1,3}

MCP-1은 단핵구 및 대식세포의 이동 및 침윤을 조절하는 인자로, 단핵구 모집은 염증 및 혈관신생 과정을 개시하는 초기 단계를 담당한다. 이전 연구에 따르면 삼출성 나이관련황반변성에서 MCP-1의 안내 농도가 황반부종의 정도 및 중심오목하 맥락막신혈관막의 임상 유형과 유의한 관련이 있는 것으로 밝혀져, 삼출성 나이관련황반변성 발병에 주요 기여를 하고 있음이 알려져 있다.²⁰ 본 연구 결과 역시 삼출성 나이관련황반변성군에서 대조군에 비해 농도가 증가되어 있어 기존 연구 결과를 뒷받침할 수 있었다.

HGF는 유로키나제 발현을 통해 혈관내피세포 이동 활성을 자극함으로써 망막혈관신생 개시 및 발달에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 기존 연구에 따르면 삼출성 나이관련황반변성 환자에서 높은 농도로 검출되며, 황반부 두께와 상관관계가 있는 것으로 밝혀져 있다.³ 본 연구에서도 HGF가 삼출성 나이관련황반변성군에서 대조군에 비해 높은 농도로 측정되었다.

그러나 본 연구 결과 당뇨황반부종군과 대조군 간 MCP-1 및 HGF의 농도는 차이가 없었는데, 이는 기존 연구와 상이한 결과이다. Matsumoto et al²¹에 따르면 당뇨황반부종 환자에서 MCP-1이 높은 농도로 존재하며, MCP-1 농도와 당뇨망막병증의 진행 정도와 직접적인 상관관계가 있다고 하였으며, HGF 역시 당뇨황반부종 환자에서 높은 농도로 검출됨이 밝혀져 있으며,²² Brelen et al¹⁹에 따르면 HGF 농도 증가와 최대교정시력 악화 간 상관관계가 있다고 하였다. 이를 토대로 본 연구에서는 상대적으로 경증의 당뇨황반부종 환자들이 포함되어 기존 연구 결과와 상이한 결과를 얻을 가능성이 있다.

IL-6, IL-12p40, ICAM-1은 기존 연구 결과 삼출성 나이관련황반변성 그리고 당뇨황반부종 환자 모두에서 대조군에 비해 증가되어 있는 것에 반해,^{3,23-25} 본 연구 결과에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 평균 농도를 비교해보면 IL-6, IL-12p40, ICAM-1 모두 삼출성 나이관련황반변성군 및 당뇨황반부종군에서 대조군에 비해 높은 수치를 보였다.

IL-6는 백혈구, 내피세포 및 섬유아세포를 포함한 다양한 세포 유형에 작용하여 염증 및 면역반응을 조절하는 다기능 사이토카인으로 직간접적으로 VEGF의 발현을 유도하여 혈관 투과성 증가 및 혈관신생 촉진에 관여하는 것으로 밝혀져 있으며,²⁴ IL-12p40은 망막혈관신생을 억제하는 사이토카인이다.²⁶ 그리고 ICAM-1은 백혈구 부착, 혈관신생 과정에 관여하며 혈관 누출, 내피세포 손상 등 혈관 합병증

발병에 주요 역할을 하는 사이토카인이다.²⁷

기존 연구에 따르면 IL-6와 ICAM-1의 농도는 당뇨황반부종 환자에서 질환의 중증도와 상관관계가 있는 것으로 밝혀져 있다.^{2,24,28} 또한 ICAM-1은 활성형 증식당뇨망막병증 환자에서 비활성형 증식당뇨망막병증에 비해 높은 농도로 존재하며,²⁸ ICAM-1의 농도와 빛간섭단층촬영상 황반부종의 중증도와 상관관계가 있는 것으로 밝혀져 있다.² 삼출성 나이관련황반변성 환자들을 대상으로 한 Jonas et al³의 연구에서는 IL-12p40 농도가 황반부 두께와 연관이 있다고 하였으며, IL-6 농도는 망막색소상피박리의 높이와 연관이 있다고 하였다. 본 연구에서는 연구 대상자들을 질환의 중증도에 따라 분류하지 않아 상대적으로 경증의 환자들이 많이 포함되어 있을 가능성이 있으며 더불어 사이토카인의 다양성으로 인해 기존 연구 결과와 차이가 있었을 것으로 생각한다.

비증식성 당뇨망막병증군과 증식성 당뇨망막병증군 두 군 간 사이토카인 농도는 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 당뇨망막병증의 중증도에 따라 전방수 내 사이토카인 농도를 비교한 기존 연구와는 상이한 결과로, 이전 연구에 따르면 IL-6, IL-8, VEGF, ICAM-1, MCP-1을 포함한 일부 사이토카인들이 비증식성 당뇨망막병증 환자에 비해 증식성 당뇨망막병증 환자에서 증가되어 있으며, 증식성 당뇨망막병증 환자 중에서도 신생혈관 녹내장 동반 증식성 당뇨망막병증 환자에서 더욱 증가되어 있는 결과를 보였다.²⁹ 본 연구에서는 당뇨황반부종군을 비증식성 당뇨망막병증군과 증식성 당뇨망막병증군으로 세분하였을 때 각 군의 연구 대상자 수가 현저히 줄어들어 유의한 결과를 얻지 못하였을 가능성이 있으며, 더불어 상대적으로 중증의 비증식성 당뇨망막병증 및 경증의 증식성 당뇨망막병증 환자가 많이 포함되어 있어 기존 연구와는 상이한 결과를 보였을 가능성이 있다. 이 점에 대해서는 추후 대규모 환자를 대상으로, 비증식성 당뇨망막병증과 증식성 당뇨망막병증의 질환 중증도를 세분하여 추가 분석이 필요할 것으로 생각한다.

본 연구는 다음과 같은 한계점이 있다. 첫째, 유리체를 대신하여 전방수 샘플을 채취해 사이토카인 농도를 분석한 연구로 안 내 사이토카인 농도를 완전히 반영하기에는 한계가 있을 수 있다. 그러나 전방수와 유리체를 모두 이용하여 사이토카인 농도를 측정 한 이전 연구에 따르면 전방수 내 사이토카인 농도는 유리체 내 사이토카인 농도와 유의한 상관관계를 보인다고 하였다.³⁰ 둘째, 질환의 중증도를 구분하지 않고 모집단 간 사이토카인 농도 비교가 이루어졌다. 때문에 경증 혹은 중증의 환자들이 한 집단으로 치우쳐져 있을 가능성이 있으므로, 추후 질환의 중증도를 구분

하여 사이토카인 농도를 비교하는 연구가 필요할 것으로 생각된다. 셋째, 본 연구에 포함된 환자 수가 적다. 이 점은 추후 대규모 환자를 대상으로 한 연구가 필요하다.

현재 삼출성 나이관련황반변성과 당뇨황반부종 환자의 치료에 공통적으로 anti-VEGF 안구 내 주사를 시행하고 있는 가운데, 앞으로는 두 질환의 치료에 차별화된 접근이 필요한 상황이다. 본 연구는 삼출성 나이관련황반변성과 당뇨황반부종 환자의 전방수 내 사이토카인 농도 차이를 직접적으로 비교한 데에 의의가 있으며, 다양한 사이토카인이 삼출성 나이관련황반변성과 당뇨황반부종 환자에서 증가되어 있었지만 특히 EGF의 경우 삼출성 나이관련황반변성 환자에서 당뇨황반부종 환자에 비해 증가되어 있었다. 이러한 결과는 추후 삼출성 나이관련황반변성 환자에게 특화된 표적 치료로 EGF를 활용할 수 있음을 시사한다.

REFERENCES

- 1) Jonas JB, Jonas RA, Neumaier M, Findeisen P. Cytokine concentration in aqueous humor of eyes with diabetic macular edema. *Retina* 2012;32:2150-7.
- 2) Hillier RJ, Ojaimi E, Wong DT, et al. Aqueous humor cytokine levels as biomarkers of disease severity in diabetic macular edema. *Retina* 2017;37:761-9.
- 3) Jonas JB, Tao Y, Neumaier M, Findeisen P. Cytokine concentration in aqueous humour of eyes with exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2012;90:e381-8.
- 4) Gaudry M, Brégerie O, Andrieu V, et al. Intracellular pool of vascular endothelial growth factor in human neutrophils. *Blood* 1997; 90:4153-61.
- 5) Wartiovaara U, Salven P, Mikkola H, et al. Peripheral blood platelets express VEGF-C and VEGF which are released during platelet activation. *Thromb Haemost* 1998;80:171-5.
- 6) Meleth AD, Agrón E, Chan CC, et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4295-301.
- 7) Tan W, Zou J, Yoshida S, et al. The role of inflammation in age-related macular degeneration. *Int J Biol Sci* 2020;16:2989-3001.
- 8) Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory. *J Diabetes Res* 2016;2016:2156273.
- 9) Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, et al. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci* 2016;73:1765-86.
- 10) Bikbov MM, Khalimov TA, Panda-Jonas S, Jonas JB. Intravitreal application of epidermal growth factor in non-exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2022;106:1762-6.
- 11) Ao J, Wood JP, Chidlow G, et al. Retinal pigment epithelium in the pathogenesis of age-related macular degeneration and photobiomodulation as a potential therapy? *Clin Exp Ophthalmol* 2018; 46:670-86.
- 12) Al Gwairi O, Thach L, Zheng W, et al. Cellular and molecular pathology of age-related macular degeneration: potential role for proteoglycans. *J Ophthalmol* 2016;2016:2913612.
- 13) Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res* 2013;34:19-48.
- 14) Gandorfer A, Rohleder M, Grossefinger S, et al. Epiretinal pathology of diffuse diabetic macular edema associated with vitreomacular traction. *Am J Ophthalmol* 2005;139:638-52.
- 15) Xia T, Rizzolo LJ. Effects of diabetic retinopathy on the barrier functions of the retinal pigment epithelium. *Vision Res* 2017;139: 72-81.
- 16) Cabral T, Lima LH, Polido J, et al. Angiogenesis agents levels after bevacizumab intravitreal injection in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57:3341.
- 17) Dugel PU, Boyer DS, Antoszyk AN, et al. Phase 1 study of OPT-302 inhibition of vascular endothelial growth factors C and D for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina* 2020;4:250-63.
- 18) Yenihayat F, Özkan B, Kasap M, et al. Vitreous IL-8 and VEGF levels in diabetic macular edema with or without subretinal fluid. *Int Ophthalmol* 2019;39:821-8.
- 19) Brelen ME, Mohamed S, Chan C, et al. Correlation of aqueous cytokines with OCT appearance in patients with diabetic macular oedema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:4679.
- 20) Jonas JB, Tao Y, Neumaier M, Findeisen P. Monocyte chemoattractant protein 1, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1 in exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1281-6.
- 21) Matsumoto Y, Takahashi M, Ogata M. Relationship between glycoxidation and cytokines in the vitreous of eyes with diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2002;46:406-12.
- 22) Torres-Costa S, Alves Valente MC, Falcão-Reis F, Falcão M. Cytokines and growth factors as predictors of response to medical treatment in diabetic macular edema. *J Pharmacol Exp Ther* 2020; 373:445-52.
- 23) Zhu D, Zhu H, Wang C, Yang D. Intraocular soluble intracellular adhesion molecule-1 correlates with subretinal fluid height of diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol* 2014;62:295-8.
- 24) Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003;110:1690-6.
- 25) Mastropasqua R, D'Aloisio R, Di Nicola M, et al. Relationship between aqueous humor cytokine level changes and retinal vascular changes after intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Sci Rep* 2018;8:16548.
- 26) Zhou Y, Yoshida S, Kubo Y, et al. Interleukin-12 inhibits pathological neovascularization in mouse model of oxygen-induced retinopathy. *Sci Rep* 2016;6:28140.
- 27) Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Usefulness of the vitreous fluid analysis in the translational research of diabetic retinopathy. *Mediators Inflamm* 2012;2012:872978.
- 28) El-Asrar AM, Nawaz MI, Kangave D, et al. High-mobility group box-1 and biomarkers of inflammation in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2011;17:1829-38.
- 29) Song S, Yu X, Zhang P, Dai H. Increased levels of cytokines in the aqueous humor correlate with the severity of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 2020;34:107641.

30) Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic

retinopathy in diabetic patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;243:3-8.

= 국문초록 =

삼출성 나이관련황반변성 환자와 당뇨황반부종 환자의 전방수 내 사이토카인 농도 분석

목적: 삼출성 나이관련황반변성과 당뇨황반부종 환자의 전방수 내 사이토카인 농도를 분석하여 각 질환의 병인에 주요 기여를 하는 사이토카인을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 총 57명을 대상으로 각 그룹당 19명씩 삼출성 나이관련황반변성, 당뇨황반부종, 정상 대조군 세 군으로 구분하였다. 각 그룹당 전방 내 epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), hepatocyte growth factor (HGF), interleukin (IL)-3, IL-8, IL-6, IL-12p40, intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) 농도를 측정 후 사이토카인 농도 비교를 위해 Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney *U* test를 시행하였다.

결과: 삼출성 나이관련황반변성군과 대조군 비교에서는 EGF, VEGF-C, MCP-1, HGF, IL-3, IL-8이 삼출성 나이관련황반변성군에서 유의하게 높게 나타났으며($p < 0.0001$, < 0.0001 , 0.004 , 0.015 , < 0.0001 , 0.014), 당뇨황반부종군과 대조군 비교에서는 EGF, VEGF-C, IL-3, IL-8이 당뇨황반부종군에서 유의하게 높게 나타났다($p < 0.0001$, < 0.0001 , < 0.0001 , 0.005). 삼출성 나이관련황반변성군과 당뇨황반부종군 비교에서는 EGF가 삼출성 나이관련황반변성군에서 유의하게 높게 나타났다($p = 0.001$).

결론: 다양한 사이토카인이 삼출성 나이관련황반변성 및 당뇨황반부종 환자에서 증가되어 있으며, 특히 EGF는 삼출성 나이관련황반변성 환자에서 당뇨황반부종 환자에 비해 높은 수치를 보인다.

〈대한안과학회지 2023;64(6):482-489〉

왕리령 / Li Lyung Wang

한양대학교 의과대학 명지병원 안과학교실
Department of Ophthalmology, Myongji Hospital,
Hanyang University College of Medicine

