



분지망막정맥폐쇄 황반부종에서 빛간섭단층촬영을 이용한 치료 반응인자에 대한 연구

OCT Biomarkers Predicting Recurrence of Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion

이민섭 · 문다영 · 이형우 · 정혜원

Minsub Lee, MD, Dayoung Moon, MD, Hyungwoo Lee, 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 evaluated factors predicting the recurrence of macular edema in patients with branch retinal vein occlusion using optical coherence tomography (OCT).

Methods: This study enrolled 55 patients diagnosed with branch retinal vein occlusion who presented to the outpatient clinic between March 2022 and March 2023. A retrospective analysis categorized patients into non-recurrence and recurrence groups. Data on visual acuity, spherical equivalent, intraocular pressure, number of injections, and follow-up duration were collected from medical records. OCT images were obtained before and 6 months after intravitreal injection to measure and analyze central retinal thickness, subfoveal choroidal thickness, and disorganization of retinal inner layers.

Results: No statistically significant difference was observed in the central retinal thickness change before and after treatment between the groups. Although no significant differences were observed in visual acuity between the two groups before treatment, significant improvement in visual acuity was observed in the non-recurrence group after 6 months of treatment. The non-recurrence group was younger compared to the recurrence group; moreover, the intraocular pressure in non-recurrence patients decreased significantly during the 6-month treatment period. In addition, a decrease in subfoveal choroidal thickness before and after treatment, the difference in subfoveal choroidal thickness between the affected eye and the fellow eye before treatment, and the reduction in disorganization of retinal inner layers before and after treatment were associated with a favorable prognosis without recurrence.

Conclusions: Changes in subfoveal choroidal thickness before and after treatment, variations in subfoveal choroidal thickness between the affected and fellow eyes before treatment, and the degree of disorganization of retinal inner layers exhibited significant associations with the recurrence of macular edema. This is significant because it allows for predictions based on baseline OCT images.

J Korean Ophthalmol Soc 2024;65(1):35-43

Keywords: Branch retinal vein occlusion, Macular edema, Optical coherence tomography, Prediction, Recurrence

■ Received: 2023. 8. 4. ■ Revised: 2023. 9. 12.

■ Accepted: 2023. 12. 22.

■ 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

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

망막정맥폐쇄는 당뇨망막병증 다음으로 두 번째로 흔한 망막혈관 질환이다.¹ 과거 인구 기반 연구에서 분지망막정맥 폐쇄의 유병률은 0.3%에서 1.1%까지 보고되었다.²⁻⁴ 위험 인자로는 고령, 흡연, 고혈압, 당뇨, 심혈관 질환, 고지혈증 및 혈관염과 베체트병 등과 같은 전신 염증성 질환이 있고, 고안압증이나 녹내장도 국소인자로서 분지망막정맥폐쇄의

© 2024 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.

위험을 높인다고 알려져 있다.⁵ 황반부종은 분지망막정맥 폐쇄에서 시력장애를 일으키는 주 원인으로, 그 기전은 아직 명확히 알려지지 않았으나, 망막허혈 및 망막출혈로 인한 염증 반응으로 안구 내 혈관내피성장인자나 염증성 사이토카인과 같은 염증 매개인자들의 발현이 증가되고 혈관망막 장벽이 손상되는 것이 주요 병태생리로 추정되고 있다.⁶ 현재 황반부종의 치료로는 안구 내 혈관내피성장인자나 염증성 사이토카인과 같은 염증 매개인자들을 표적으로 하는 유리체강 내 주입술이 널리 시행되고 있다.⁷ 그럼에도 불구하고, 다수의 환자들에서 유리체강 내 주입술에 반응이 없거나 또는 황반부종이 수년에 걸쳐 재발되는 경우가 많고, 약제 간의 치료 효과 및 부작용에 대한 다양한 비교 연구가 수행되어 왔다. 그러나 약제의 종류와는 상관없이 환자의 초기 의무기록 또는 망막단층 사진만을 이용하여 재발인자를 알아보려고 한 연구는 부족한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 황반부종으로 유리체강 내 주입술을 시행받은 분지망막정맥폐쇄 환자를 대상으로 빛간섭단층촬영 이미지를 비교 분석하여 재발과 관련 있는 인자들을 알아보려고 하였다.

대상과 방법

본 연구는 본원에 2022년 3월부터 2023년 3월 사이에 내원하여 분지망막정맥폐쇄의 진단명으로 진료받은 환자들을 대상으로 진행한 후향적 연구이다. 헬싱키선언을 준수하고 본원 임상연구심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다(IRB File No. 2023-07-042).

황반부 침범이 없는 시력 1.0 이상인 경우, 주사 치료를 받지 않고 경과 관찰만 한 경우, 타 병원에서 치료를 받은 과거력이 있었던 경우, 첫 진단으로부터 최소 1년 이상 추적 관찰이 불가능한 경우, 분지망막정맥폐쇄 이외의 시력에 유의한 영향을 줄 수 있는 각막혼탁, 중등도 이상의 백내장, 유리체혼탁, 유리체출혈 등의 매체혼탁이 있는 경우, 나이관련황반변성, 당뇨황반부종, 황반원공, 망막전막 등과 같이 황반부 기능에 영향을 미칠 수 있는 다른 망막 질환이 있는 경우, 6개월 이내 레이저 치료, 유리체절제술을 받은 경우, 중심와아래 맥락막두께가 구별이 되지 않을 정도로 빛간섭단층촬영 해상도가 낮은 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 본원에 2022년 3월부터 2023년 3월 사이에 내원하여 분지망막정맥폐쇄의 진단명으로 진료받은 환자 중 본원에서 처음으로 치료를 시작한 55명 55안을 분석하여 초기 황반부종에 대하여 6개월 내, 3회 이하로 항혈관내피성장인자 또는 텍사메타손 삽입물 안내 주입술을 받고, 첫 치료 이후 12개월 이상 재발 없이 유지되었던 환자군 25안(비재

발군)과 12개월 이내 5회 이상의 주사 치료에도 부종이 호전이 없거나 재발되었던 환자군(재발군) 30안으로 분류하였다(Fig. 1).

의무기록 분석을 통해 혈압, 당뇨, 녹내장의 유무, body mass index (BMI), 맥압(pulse pressure)의 정보도 함께 수집되었으며, 안저검사, spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) 또는 enhanced depth imaging optical

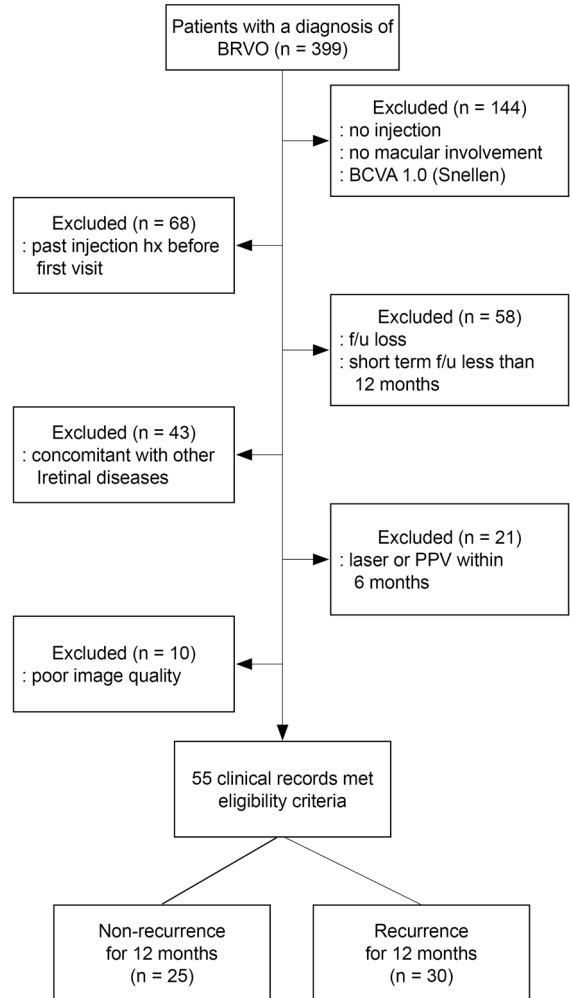


Figure 1. Flowchart of participant selection. Total 399 patients with a diagnosis of branch retinal vein occlusion (BRVO) from March 2022 to March 2023 who visited outpatient clinic were reviewed. After 344 patients who did not meet the criteria were excluded, 55 patients were finally included and divided into recurrence (n = 30) and non-recurrence (n = 25) groups. Recurrence group: patients with no improvement or recurrence of macular edema despite 5 or more injections within 12 months; non-recurrence group: patients whose macular edema improved with less than 3 injections within 6 months and was maintained without recurrence for more than 12 months after the first treatment.

coherence tomography (EDI-OCT)를 통해, 중심황반두께 (central macular thickness, CMT), 중심와아래 맥락막두께 (subfoveal choroidal thickness, SFCT), 망막내층손상(disorganization of retinal inner layer, DRIL)도 평가되었다. 중심 황반두께는 빛간섭단층촬영 사진을 이용하여 내경계막으로부터 브루크막까지의 거리를 수직으로 측정하였다. 망막 내층손상의 정의는 망막중심오목을 중심으로 양쪽 3,000 μm 범위 내의 신경절세포층, 내망상층복합체, 내핵층과 외망상층 간의 경계가 불명확한 것으로 정의하였다.⁸ 중심와아래 맥락막두께는 망막중심오목 아래 망막색소상피의 후면부터 맥락막공막 경계부까지의 거리를 수직으로 측정하였다(Fig. 2).

통계 분석 방법은 SPSS ver. 28.0 (IBM Corp., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, Kolmogorov-Smirnov test와 Shapiro-Wilk test를 통하여 정규성 검정을 하고 군 간 수치 비교에 Student's *t*-test, Mann-Whitney *U*-test, 연령을 보정하여 두 군 사이의 검사 결과를 비교하기 위해 공분산분석(analysis of covariance, ANCOVA)을 실시하였다. 또한 치료 전과 치료 후 6개월의 망막내층손상의 변화를 알아보하고자 Fisher's exact test와 McNemar's test를 시행하였고, 통계적 유의성은 p -value<0.05로 하였다.

결 과

망막분지정맥폐쇄 환자 55안 중 12개월 이상 재발이 없었던 비재발군은 25안, 12개월 이내 재발이 있었던 재발군은 30안이었고, 남자 22안(40%), 여자 33안(60%)이었으며, 우안 26안(47.3%) 좌안 29안(52.7%)이었다. 평균 연령은 각각 59.44 ± 12.21 세, 67.77 ± 11.26 세($p=0.011$), 최종 내원 시까지의 평균 주입술 횟수는 비재발군이 2.16 ± 0.80 회, recurrence군이 8.67 ± 3.78 회로 두 군 간 유의한 차이가 있었다($p<0.001$). 총 경과 관찰 기간은 54.38 ± 39.44 개월, 35.59 ± 25.08 개월로 비재발군의 경과 관찰 기간이 더 길었다($p=0.046$). Non-recurrence군에서는 6개월 내 약제가 변경된 환자는 없었으며, 총 25안 중에 라니비주맙(ranibizumab; Lucentis[®], Novartis AG, Basel, Switzerland) 4안, 텍사메타손 삽입물(dexamethasone implant; Ozurdex[®], Allergan Inc., Irvine, CA, USA) 3안, 베바시주맙(bevacizumab; Avastin[®], Genentech, Inc., San Francisco, CA, USA)이 18안이었다. 재발군에서는 총 30명 환자 중 6개월에 약제 변경이 있었던 환자는 15명, 2회 이상 약제 변경이 있었던 환자도 그중 6명이 있었다. 두 군 간 성별, 환측안의 방향, 당뇨, 고혈압의 유무, 맥압(pulse pressure), BMI 등은 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

빛간섭단층촬영을 통해 황반부를 지나는 단층 부위를 추출하여 진행한 분석에서 치료 전과 치료 6개월 후 중심황반두께

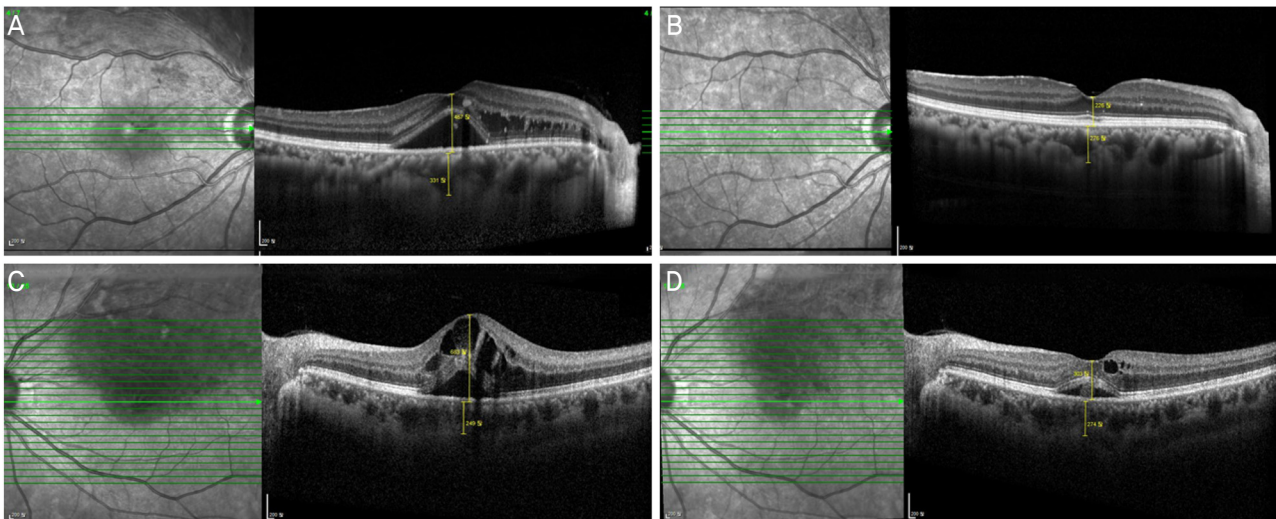


Figure 2. The representative SD-OCT and EDI-OCT image of each group. Manual measurements were performed by using the ruler of Heidelberg software. (A) Pre-treatment image of the non-recurrence group patient: CMT = 456 μm , SFCT = 331 μm . (B) Six months after the first intravitreal injection of the non-recurrence group patient: CMT = 226 μm , SFCT = 276 μm . (C) Pre-treatment image of the recurrence group patient: CMT = 663 μm , SFCT = 249 μm . (D) Six months after the first intravitreal injection of the recurrence group patient: CMT = 303 μm , SFCT = 274 μm . SD-OCT = spectral-domain optical coherence tomography; EDI-OCT = enhanced depth imaging optical coherence tomography; CMT = central macular thickness; SFCT = subfoveal choroidal thickness.

(CMT)는 재발군에서 유의하게 높았으나($p=0.007$, $p<0.001$), 6개월 동안 중심황반두께의 변화량과 변화율은 유의하지 않았다. 반면, 치료 전과 치료 후의 중심와아래 맥락막두께 (SFCT)는 두 군 간 유의한 차이는 없었으나 6개월간 중심와아래 맥락막두께의 변화량과 변화율은 비재발군에서 유

의하게 높았다($p=0.003$, $p<0.001$), (Table 2, Fig. 3).

각 군에서 치료 전과 치료 후 6개월째 결과 비교에서 비재발군에서는 중심황반두께와 중심와아래 맥락막두께 모두 치료 전과 6개월 후의 유의한 감소를 보였으나($p<0.001$), 재발군에서는 중심황반두께의 감소만 유의하였으며($p<0.001$),

Table 1. Comparison of clinical and demographic characteristics of the included patients (n = 55)

Demographic	Total (n = 55)	Non-recurrence (n = 25)	Recurrence (n = 30)	p-value
Age (years)	63.98 ± 12.32	59.44 ± 12.21	67.77 ± 11.26	0.011*
Sex				0.270†
Male	22 (40)	12 (48)	10 (33.3)	
Female	33 (60)	13 (52)	20 (66.6)	
Affected eye				
Rt.	26 (47.3)	11 (44.0)	15 (50.0)	0.660‡
Lt.	29 (52.7)	14 (56.0)	15 (50.0)	
Superior	27 (49.1)	12 (48.0)	15 (50.0)	0.880‡
Inferior	28 (50.9)	13 (52.0)	15 (50.0)	
DM	7 (12.7)	4 (16.0)	3 (10.0)	0.690‡
HTN	35 (63.6)	17 (68.0)	18 (60.0)	0.540‡
Glaucoma	11 (20.0)	5 (20.0)	6 (20.0)	1.000‡
BMI	24.48 ± 4.02	24.64 ± 5.17	24.36 ± 3.09	0.854*
PP	57.31 ± 14.48	60.00 ± 14.89	55.00 ± 13.97	0.210*
No.injection	5.71 ± 4.32	2.16 ± 0.80	8.67 ± 3.78	<0.001§
Total f/u period	44.13 ± 33.44	54.38 ± 39.44	35.59 ± 25.08	0.046*

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

Rt. = right; Lt. = left; DM = diabetic mellitus; HTN = hypertension; BMI = body mass index; PP = pulse pressure; f/u = follow up.

*Student *t*-test; †chi square test; ‡Fisher's extract test; §Mann-Whitney *U* test.

Table 2. Comparison of central macular thickness and subfoveal choroidal thickness between the non-recurrence group and recurrence group

Parameter	Total	Non-recurrence group	Recurrence group	p-value*
CMT				
Baseline	619.04 ± 195.46	538.32 ± 160.53	686.30 ± 198.78	0.007
At 6 months	302.71 ± 147.42	217.48 ± 33.95	373.73 ± 167.43	<0.001
ΔCMT	316.33 ± 215.24	320.84 ± 167.10	312.57 ± 251.25	0.952
pCMT (%)	0.52 ± 0.25	0.56 ± 0.14	0.41 ± 0.30	0.137
SFCT				
Baseline	276.27 ± 66.76	286.36 ± 62.66	267.87 ± 69.92	0.666
At 6 months	250.60 ± 66.19	243.56 ± 69.28	256.47 ± 64.09	0.259
ΔSFCT	25.67 ± 36.80	42.80 ± 32.96	11.40 ± 34.04	0.003
pSFCT (%)	0.91 ± 0.13	0.15 ± 0.12	0.04 ± 0.11	<0.001

Values are presented as mean ± standard deviation.

CMT = central macular thickness; ΔCMT = baseline CMT - 6 months CMT; pCMT = 1 - (6 month CMT/baseline CMT); SFCT = subfoveal choroidal thickness; ΔSFCT = baseline SFCT - 6 months SFCT; pSFCT = 1 - (6 months SFCT/baseline SFCT).

*p-value are confined to adjusted for age by ANCOVA: covariance analysis.

중심와아래 맥락막두께의 감소는 유의하지 않았다($p=0.077$) (Fig. 4).

또한 치료 전 분지망막정맥폐쇄 환측안과 반대안과의 중심와아래 맥락막두께의 비교 분석에서 비재발군에서는 양안의 차이가 유의하였고, 환측안의 맥락막의 두께가 정상인 반대안보다 더 두껍게 측정되었다($p<0.001$), 하지만 재발군에서는 양안의 차이가 유의하게 나타나지 않았다($p<0.746$) (Fig. 5).

두 군 간 최대교정시력은 치료 전에는 유의한 차이를 보

이지 않았으나 치료 후 6개월에는 비재발군에서 더 유의하게 향상된 결과를 보였다($p<0.001$). 한편, 치료 전과 치료 시작 후의 안압은 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았으나, 안압의 변화량은 비재발군에서는 감소하는 결과를 보였다(1.48 ± 2.28 감소), 재발군에서는 약간 증가하는 결과를 보였다(-0.13 ± 3.01 , $p=0.013$). 구면렌즈대응치(spherical equivalent)는 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.301$). 치료 전과 치료 6개월 후의 망막내층손상도 재발군에서 유의하게 많았으며, 치료 전과 6개월 후의 같은 군 내의 비교

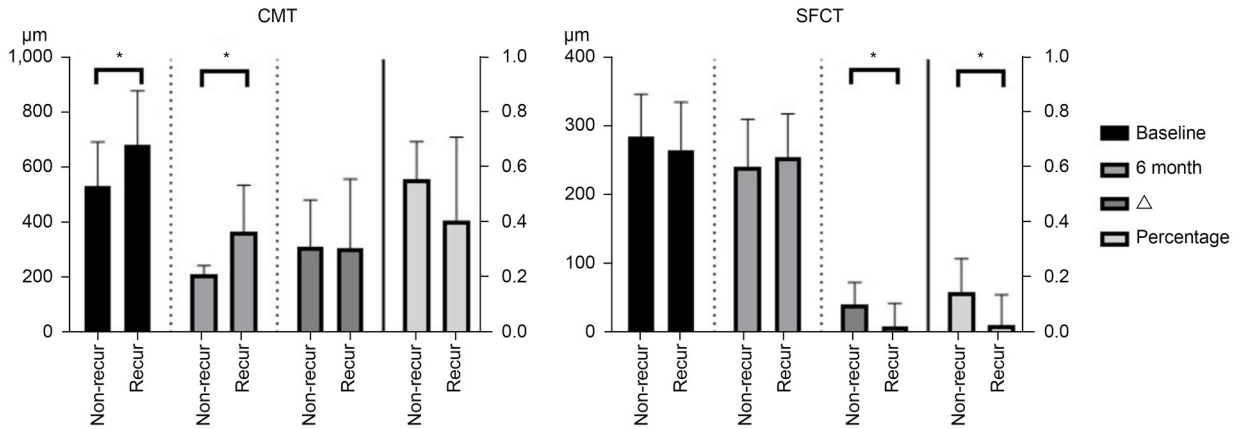


Figure 3. The relationship between the non-recurrence group and the recurrence group. Although there seems to be a difference between the two groups in CMT, the amount and the rate of change did not show a significant difference (left panel). Although there seems to be no difference between the two groups in SFCT, the amount and the rate of change showed significant differences (right panel). The asterisk indicates statistical significance. CMT = central macular thickness; SFCT = subfoveal choroidal thickness.

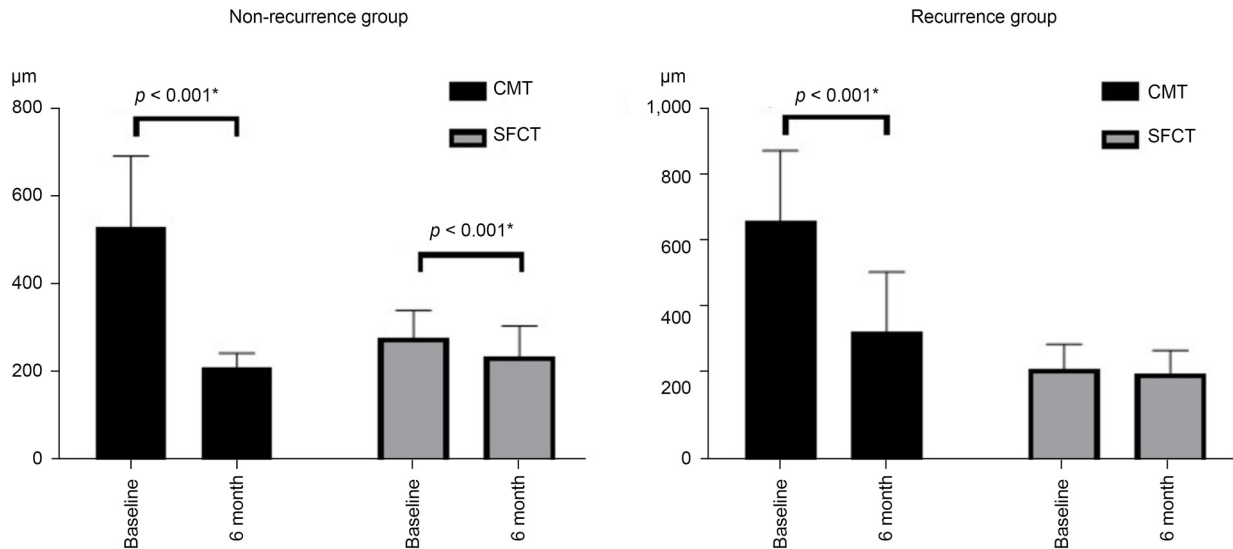


Figure 4. The comparison between baseline and 6 months after treatment of each group. Both CMT and SFCT are statistically significant in the non-recurrence group (left panel). In the recurrence group, only CMT is significantly different between baseline and 6 month (right panel). Wilcoxon signed-rank test was used. The asterisk indicates statistical significance. CMT = central macular thickness; SFCT = subfoveal choroidal thickness.

에서도 비재발군에서는 망막내층손상이 유의하게 감소한 데 비해, 재발군에서는 망막내층손상의 호전이 유의하지 않았다($p=0.157$, McNemar's test) (Table 3).

고찰

망막정맥폐쇄에서는 망막정맥혈전으로 인한 모세혈관 압력의 증가로 모세혈관 투과성을 증가시켜 조직액과 혈액이 누출된다. 동시에 망막의 허혈과 저산소증이 발생하면서 이는 혈관내피성장인자를 생성하여 잠재적으로 모세혈관 투과성을 향상시켜 조직액과 혈액의 누출을 촉진시키는 역할을 하게 되면서 황반부종의 악화로 이어진다.⁹ 이러한 이유로 항혈관내피성장인자 또는 텍사메타손 삽입물 유리체강 내 주입술은 망막혈관폐쇄로 인한 황반부종에 대한 일차 치료로 시행되고 있으나, 황반부종이 재발하면 재주사를 하여 해부학적 망막 구조를 회복시키고 신경망막을 보호하여야 한다.^{7,10} 많은 임상들이 pro re nata (PRN)와 treat and extend (T&E) 요법으로 황반부종의 재발을 빠른 시간 내에 발견하고 치료하고 있으나 재발과 관련된 예측인자에 대한 연구는 아직 부족하다. 본 연구에서는 치료 초기 6개월 이내 황반부종이 호전되고 12개월 이상 재발을 보이지 않았던 비재발군과 12개월 이내 5회 이상의 치료에도 불구하고 황반부종이 호전되지 않거나 호전 후 다시 재발되는 환자군의 빛간섭단층촬영 사진에서 재발과 관련된 인자를 조사해 보았다.

망막분지정맥폐쇄에서 나이는 재발과 예후에 관련된 인자로 알려져 있고, 본 연구에서의 비재발군과 재발군 두 집단 역시 나이에서 유의한 차이를 보였다.¹⁰ 나이가 미치는 영향을 배제하기 위하여 공분산분석(ANCOVA)을 이용하여

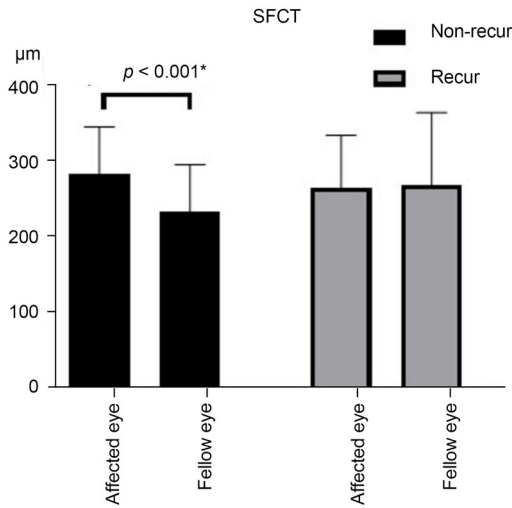


Figure 5. The comparison of SFCT between the affected eye and the fellow eye of each group before treatment. In the non-recurrence group, SFCT is significantly different between affected eye and fellow eye. But, there is no significant difference in the recurrence group. Wilcoxon signed-rank test was used. The asterisk indicates statistical significance. SFCT = subfoveal choroidal thickness.

Table 3. Comparison of visual acuity, IOP, spherical equivalent and DRIL between the non-recurrence group and recurrence group

Parameter	Total	Non-recurrence group	Recurrence group	p-value*
BCVA (logMAR)				
Baseline	0.61 ± 0.44	0.57 ± 0.48	0.65 ± 0.41	0.428
At 6 months	0.32 ± 0.37	0.11 ± 0.40	0.50 ± 0.23	<0.001
ΔBCVA	0.29 ± 0.54	0.45 ± 0.65	0.15 ± 0.40	0.039
IOP (mmHg)				
Baseline	16.33 ± 3.44	17.2 ± 3.20	15.60 ± 3.51	0.201
At 6 months	15.73 ± 3.35	15.72 ± 3.30	15.73 ± 3.44	0.443
ΔIOP	0.60 ± 2.80	1.48 ± 2.28	-0.13 ± 3.01	0.013
SE	-1.63 ± 3.09	-1.74 ± 3.23	-1.54 ± 3.02	0.301
DRIL				
Baseline	48	19	29	0.039 [†]
At 6 months	31	4	27	<0.001 [†]

Values are presented as mean ± standard deviation or number.

BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; ΔBCVA = baseline BCVA - 6 month BCVA; IOP = intraocular pressure; ΔIOP = baseline IOP - 6 month IOP; SE = spherical equivalent; DRIL = disorganization of retinal inner layers.

*p-value are confined to adjusted for age by ANCOVA: covariance analysis; [†]Fisher's exact test.

두 군을 비교하였다. 이번 연구에서는 비재발군과 재발군 모두 치료 후 6개월 중심망막두께는 유의하게 감소하였으나 두 군 간의 차이는 없었다. 하지만 치료 전과 치료 후 6개월의 중심와아래 맥락막두께는 비재발군에서는 유의하게 감소된 것에 비해 재발군에서는 치료 전과 6개월 후의 두께의 변화가 유의하지 않았다. Tsuiki et al¹¹은 망막중심정맥폐쇄 환자에서 황반하 맥락막두께가 영향을 받지 않는 눈에 비해 증가해 있다고 보고하였다. Song et al¹²에 따르면 망막분지정맥폐쇄 환자에서 망막 저산소증이 나타나면 망막색소상피에서 혈관내피세포성장인자와 산화질소의 발현을 증가시키고, 이는 혈관확장 유발과 혈류량을 증가시키게 되어 혈관의 투과성을 높이고 맥락막두께가 증가할 수 있다고 하였다. 또한 망막분지정맥폐쇄에서 망막의 정수압 증가도 맥락막두께의 증가를 유발할 수 있다고 유추하였다. Sakanishi et al¹³은 망막혈관폐쇄 환자에서 안구 내 혈관내피성장인자의 증가로 인한 맥락막혈관의 과투과성으로 인해 황반으로부터 500 μm 이내의 모든 지점에서 맥락막두께가 증가한다고 주장하였고, 항혈관내피성장인자 유리체강 내 주입술이 맥락막두께를 감소시키고 황반부종도 유리체강 내 주입술 이후 중심와아래 맥락막두께가 얇아지는 환자에서 더 잘 조절된다고 보고하였다.¹⁴ 본 연구에서도 재발이 없었던 군에서는 황반부종과 함께 맥락막두께까지 감소하는 결과를 보였고 이는 항혈관내피성장인자 유리체강 내 주입술 또는 텍사메타손삼입물 유리체강 내 주입술의 효과로 추측된다. 반면에 재발군에서는 항혈관내피성장인자 유리체강 내 주입술 또는 텍사메타손삼입물 유리체강 내 주입술의 효과가 불충분하여 맥락막두께의 감소도 유의하지 않았던 것으로 생각된다. 또한 재발이 없었던 군에서는 치료 전 환측안과 반대안 사이의 중심와아래 맥락막두께의 차이가 유의하였으나, 재발이 있었던 군에서는 환측안과 반대안 사이의 맥락막두께의 차이가 없었다. 이는 항혈관내피성장인자 또는 염증성 사이토카인 등의 염증 매개인자의 영향을 받아 두꺼워져 있는 비재발군과 달리, 재발군의 맥락막은 염증 매개인자의 영향이 적다는 것을 보여주며 이는 유리체강 내 주입술 치료를 하더라도 다시 황반부종이 재발하기 쉬운 저항성(resistance) 또는 무반응성(refractory) 환자의 가능성을 유추할 수 있는 예측인자가 될 수 있다. Hasegawa et al¹⁵은 라니비주맙 유리체강 내 주입술을 시행한 망막분지정맥폐쇄 환자에서 반응이 좋은 경우는 치료 전 환측안이 반대안에 비하여 더 두꺼운 맥락막두께를 가지며, 무반응성의 경우에는 환측안과 반대안의 맥락막두께의 차이가 없다고 보고하였다. 이러한 결과들은 치료에 저항이 있는 환자들에서는 안구 내 혈관내피세포성장인자의 농도가 낮을 수 있다는 것을 보여주며, 미세동맥

류(microaneurysm)가 혈관내피세포성장인자보다 더 큰 영향을 미칠 수 있다고 하였다. 이러한 경우, 형광안저검사에서 발견되는 미세동맥류에 레이저를 시행하면 부종의 호전을 보인다는 보고도 있었다.¹⁵ 또한 혈전 등으로 인한 혈관폐쇄 이후 발생하는 미세혈관의 확장과 이 영역에서의 미세혈관과 망막조직의 정수압 그리고 삼투압의 균형 상태, 또 유리체망막표면에서 작용하는 힘 등의 역학적인 영향이 황반부종의 예후와 재발에 영향을 미칠 수 있겠으며, 따라서 저항성 또는 무반응성 환자에서 레이저와 유리체절제술 등이 치료의 옵션이 될 수 있을 것이다. 재발이 있었던 환자군에서는 치료 전과 6개월 후의 안압의 차이는 유의하지 않았으나 재발이 없는 환자군에서는 치료 후 6개월에 $1.48 \pm 2.28 \text{ mmHg}$ 의 안압이 떨어지는 결과를 보였다. 이는 재발이 없었던 환자의 환측안에서 항혈관내피성장인자 또는 염증성 사이토카인 등의 염증 매개인자의 영향으로 맥락막 또는 망막의 혈류가 증가하면서 일시적으로 증가된 것으로 추측해볼 수 있다. Polska et al¹⁶은 맥락막혈류와 안압의 상관성을 보고한 바 있으나, 분지망막혈관폐쇄 환자에서의 맥락막혈류 증가로 인한 초기 안압상승에 대해서는 안구경성도(ocular rigidity)의 측면을 고려하여 추후 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

마지막으로 재발이 있었던 환자군에서는 재발이 없는 환자군에 비해 치료 전과 치료 시작 6개월 후 모두 망막내층손상이 관찰되었다. Suzuki et al¹⁰은 망막분지정맥폐쇄에서 황반으로부터 귀 쪽으로 발생한 망막내층손상이 반복되는 황반부종과 관련되어 있다고 보고하였고, Babiuch et al⁸은 망막내층손상의 존재는 황반의 미세혈관의 비관류 및 허혈과 관련이 있으며 이는 특정해부학적 구조를 손상시켜 황반의 부종과 시각 정보 전달의 이상을 가져온다고 제시하였다. 또한 여러 연구에서 망막정맥폐쇄 환자에서 치료 전 망막내층손상은 황반부종 재발의 주된 위험인자로 보고하고 있어, 향후 망막내층손상의 객관적이고 정량적인 연구가 추가적으로 필요할 것으로 사료된다.¹⁷⁻¹⁹

본 연구의 제한점으로는 첫째, 후향적 연구에 따른 환자 선정에서의 편향 가능성, 둘째, 적은 수의 표본을 대상으로 하였으며, 셋째, 황반부 단층 이미지만으로 연구자 1인의 중심망막두께 및 중심와아래 맥락막두께, 망막내층손상 등을 주관적으로 측정하였다는 것에 제한점이 있다. 그러나 치료 약물의 종류에 상관없이 빛간섭단층촬영 이미지만을 이용하여 황반부종의 재발 위험인자를 미리 예측하였다는 것에 본 연구의 의의가 있겠다.

요약하면, 망막분지정맥폐쇄 환자에서 치료 전후의 중심맥락막두께의 감소할수록, 치료 전후의 안압이 감소할수록, 치료 전 반대안과 중심와아래 맥락막두께의 차이가 있을

수록, 치료 전후의 망막내층손상이 적을수록 황반부종의 재발이 적었다. 이상의 결과를 토대로, 치료 전 그리고 치료 시작 후 6개월 이내 빛간섭단층촬영 사진을 활용하여 환자의 단기 재발 가능성을 예측해 볼 수 있을 것이다. 또한 이를 PRN 요법, T&E 요법 또는 비관류 부위 레이저광안저술 등의 치료 방침을 결정하는 데 활용할 수 있을 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) Cheung N, Klein R, Wang JJ, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4297-302.
- 3) Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains eye study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1243-7.
- 4) Wong TY, Larsen EK, Klein R, et al. Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology* 2005;112:540-7.
- 5) Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol* 2014;2014:724780.
- 6) Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and the pathogenesis of macular edema in branch retinal vein occlusion. *J Ophthalmol* 2019;2019:5185128.
- 7) Asami S, Sugimoto M, Tsukitome H, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for macular edema in eyes with branch retinal vein occlusion with vs without glaucoma - does glaucoma affect visual outcome in eyes with BRVO-ME after anti-VEGF injections? *Clin Ophthalmol* 2022;16:2275-83.
- 8) Babiuch AS, Han M, Conti FF, et al. Association of disorganization of retinal inner layers with visual acuity response to anti-vascular endothelial growth factor therapy for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *JAMA Ophthalmol* 2019;137:38-46.
- 9) Wang H, Wang C, Zhang S, et al. Impact of anti-VEGF therapy on distinctive retina layers in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *BMC Ophthalmol* 2023;23:235.
- 10) Suzuki M, Nagai N, Minami S, et al. Predicting recurrences of macular edema due to branch retinal vein occlusion during anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258:49-56.
- 11) Tsuiki E, Suzuma K, Ueki R, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2013;156:543-7.e1.
- 12) Song M, Kim J, Choi J, Park JH. Changes in choroidal thickness in branch retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:1222-7.
- 13) Sakanishi Y, Tamaki K, Mashimo K, et al. Relationship between recurrence of macular edema due to branch retinal vein occlusion and changes in choroidal thickness. *Ophthalmic Res* 2021;64:363-8.
- 14) Sakanishi Y, Morita S, Mashimo K, et al. Subfoveal choroidal thickness and treatment outcomes of intravitreal aflibercept for branch retinal vein occlusion. *Life (Basel)* 2021;11:572.
- 15) Hasegawa T, Kawano T, Maruko I, et al. Clinical findings of eyes with macular edema associated with branch retinal vein occlusion refractory to ranibizumab. *Retina* 2018;38:1347-53.
- 16) Polska E, Simader C, Weigert G, et al. Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3768-74.
- 17) Etheridge T, Blodi B, Oden N, et al. Spectral domain OCT predictors of visual acuity in the study of COmparative Treatments for REtinal Vein Occlusion 2: score 2 report 15. *Ophthalmol Retina* 2021;5:991-8.
- 18) Yiu G, Welch RJ, Wang Y, et al. Spectral-domain OCT predictors of visual outcomes after ranibizumab treatment for macular edema resulting from retinal vein occlusion. *Ophthalmol Retina* 2020;4:67-76.
- 19) Bemme S, Heins A, Laueremann P, et al. Reliability of subjective assessment of spectral-domain OCT pathologic features by multiple raters in retinal vein occlusion. *Ophthalmol Sci* 2021;1:100031.

= 국문초록 =

분지망막정맥폐쇄 황반부종에서 빛간섭단층촬영을 이용한 치료 반응인자에 대한 연구

목적: 빛간섭단층촬영을 이용하여 분지망막정맥폐쇄 환자에서 황반부종의 재발인자를 알아보고자 한다.

대상과 방법: 2022년 3월부터 2023년 3월까지 분지망막정맥폐쇄로 진단되어 황반부종으로 유리체 내 항혈관내피성장인자 또는 덱사메타손삽입물 주입술을 시행받은 환자 55명 55안을 대상으로 하였다. 유리체강 내 주입술을 첫 6개월 동안 3회 이하로 시행받고 12개월 이상 부종의 재발이 없는 환자군(비재발군)과 병의 발생 후 치료를 진행하였음에도 호전이 없거나 12개월 이내에 부종이 재발 하였던 환자군(재발군)으로 나누어 후향적으로 분석하였다. 의무기록에서 시력, 구면렌즈대응치, 안압, 주사 횟수, 경과 관찰 기간을 수집하고, 유리체강 내 주입술 전과 주입술 후 6개월째 빛간섭단층촬영의 황반부를 추출하여 중심망막두께, 중심와아래 맥락막두께, 망막내층손상을 측정하였다.

결과: 두 군의 치료 전후의 중심망막두께의 변화량은 동일하였다. 치료 전의 시력은 두 군 사이의 차이가 없었으나, 치료 6개월 후 시력은 비재발군에서 유의하게 높았다. 비재발군은 재발군에 비하여 나이가 젊고, 치료 전과 치료 시작 6개월 후 안압이 유의하게 감소하였다. 또한 치료 전후의 맥락막두께가 감소할수록, 치료 전 반대안과 맥락막두께의 차이가 있을수록, 치료 전후의 망막내층손상이 적을수록 황반부종의 재발이 적은 결과를 보였다.

결론: 치료 전후의 맥락막두께의 변화, 치료 전 반대안과 맥락막두께의 차이, 망막내층손상의 정도는 황반부종의 재발과 연관성이 있었다. 분지망막정맥폐쇄 환자의 6개월 내의 초기 빛간섭단층촬영을 통해 재발 예측인자를 찾아볼 수 있었다.

(대한안과학회지 2024;65(1):35-43)

이민섭 / Minsub Lee

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

