

망막분지정맥폐쇄의 황반부종과 당뇨황반부종에 무보존제 트리암시놀론 유리체내주사 후 안압상승 비교

Intraocular Pressure: Intravitreal Preservative-free Triamcinolone Injection in Diabetic Macular Edema and Branch Retinal Vein Occlusion

이찬호 · 서영승

Chan Ho Lee, MD, Young Seung Seo, MD

단국대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose: To compare the intraocular pressure (IOP) in diabetic macular edema (DME) patients and macular edema associated with branch retinal vein occlusion (BRVO) patients after intravitreal preservative-free Triamcinolone injection.

Methods: This study included 36 patients diagnosed with DME and 44 patients diagnosed with BRVO with macular edema. Both groups were treated with intravitreal preservative-free Triamcinolone (Maquaid®, Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan) injection, and we compared the IOPs of the two groups determined before injection and at 1, 2, 3, and 6 months after injection. We also compared the IOP elevation ratios and durations, and central foveal thickness (CFT) changes using optical coherence tomography.

Results: In both groups, there was no statistical significance in the IOP before injection and at 1, 2, 3, and 6 months after injection. However, the IOP elevation ratio in the DME patients (38.9%) was significantly higher than that in the BRVO patients (15.9%) ($p = 0.02$). The duration of IOP elevation in the DME patients (1.14 ± 1.85 months) was significantly longer than that in the BRVO patients (0.30 ± 1.20 months) ($p = 0.03$). When the IOP was not controlled, we used IOP-lowering agents, and two patients in the DME were treated with glaucoma surgery. There was no statistical significance in the CFT before injection and at 1, 2, or 3 months after injection between the two groups ($p = 0.72$, $p = 0.26$, $p = 0.66$, $p = 0.34$, respectively). However, the CFT after 6 months was $328 \pm 103 \mu\text{m}$ in the DME group and $434 \pm 189 \mu\text{m}$ in the BRVO; this difference was significant ($p < 0.01$).

Conclusions: Intravitreal injection of preservative-free Triamcinolone was effective in the treatment of both DME patients and macular edema patients associated with BRVO. Furthermore, Triamcinolone was more safely injected in macular edema associated with BRVO patients than in DME patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(2):167-174

Keywords: Branch retinal vein occlusion, Central foveal thickness, Diabetic macular edema, Intraocular pressure, Preservative-free Triamcinolone

■ Received: 2019. 8. 2. ■ Revised: 2019. 9. 19.

■ Accepted: 2020. 1. 17.

■ Address reprint requests to **Young Seung Seo, MD**
Department of Ophthalmology, Dankook University Hospital,
#201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea
Tel: 82-41-550-6479, Fax: 82-41-561-0137
E-mail: mailcarr@naver.com

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

한국의 경우, 국민건강영양조사자료를 토대로 확인한 30세 이상 성인의 당뇨병 유병률은 2016년에 14.4%로 증가하였다.¹ 이로 인해 최신 당뇨망막병증 역학연구 결과들에 따르면 한국인에서 당뇨병으로 진단받은 환자들에서 당뇨망막병증의 유병률은 약 11-19%까지 보고되고 있다.² 당뇨망막병증 중 당뇨황반부종(diabetic macular edema, DME)은 유리체내주사치료의 흔한 적응증이다. 당뇨황반부종의 치료

© 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.

를 위해 지속적인 유리체내 주사가 필요한 경우가 많고 다양한 약물을 유리체내에 주사하게 된다. 또한 망막분지정맥폐쇄(branch retinal vein occlusion, BRVO)도 황반부종을 일으키는 흔한 원인이다. 한국 망막정맥폐쇄 연구(Korean RVO study)에 의하면, 망막정맥폐쇄군에서 망막중심정맥폐쇄군(central retinal vein occlusion, CRVO)은 36.4%, 망막분지정맥폐쇄군은 63.6%로 나타났으며, 고혈압은 망막분지정맥폐쇄와 강하게 연관성이 있으며, 당뇨는 망막중심정맥폐쇄와 연관성이 있다고 보고되었다.³ 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종도 다양한 유리체내주사를 시행하게 되고, 당뇨황반부종과 더불어 난치성 황반부종의 경우를 경험하게 된다.

Lee and Shah⁴는 항혈관내피성장인자인 베바시주맙(bevacizumab)과 달리 스테로이드인 트리암시놀론(triamcinolone)은 VEGF 뿐만 아니라 prostaglandin, interleukin, VEGF, protein kinase C 등의 인자를 억제함으로써 혈액망막장벽의 붕괴를 막는 것으로 보고하였다. 이에 당뇨황반부종과 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종은 항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) 유리체내주사보다 스테로이드 유리체내주사가 필요한 경우가 있다. 그러나 스테로이드 유리체내주사는 안압상승, 백내장 발생, 스테로이드 유발 녹내장, 무균성 안염을 일으킬 수 있으며,⁵ 보존제인 benzyl alcohol에 의한 안구 독성 등의 부작용이 있어 조심스럽게 사용해야 한다.⁶ 그러나 무보존제 트리암시놀론 유리체내주사제는 보존제 및 계면활성제가 없고, 안과 영역에서 사용하도록 개발된 것으로 보존제에 의한 독성 걱정 없이, 효과적인 황반부종 치료 약제로 사용할 수 있다.⁷

본 연구에 사용한 무보존제 트리암시놀론인 마카이드(Maqaid[®], Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan)는 계면활성제와 보존제가 없는 트리암시놀론으로 유리체내주사용으로 국내에서 최초로 출시된 제제이다. 용해 상태에서 트리암시놀론의 입자 모양이 기존의 보존제가 포함된 트리암시놀론과 다르고, 보존제가 없기에 안구 내 약동학(pharmacokinetics)이나 효과와 안정성이 기존의 보존제가 있는 트리암시놀론 제제와 다를 수 있다.⁷

이에 저자는 당뇨황반부종과 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에 무보존제 트리암시놀론(Maqaid[®]) 유리체내주사를 시행하였다. 저자는 당뇨황반부종에서 마카이드(Maqaid[®]) 유리체내주사를 시행한 경우가 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종에 시행한 경우보다 상대적으로 안압이 많이 오르는 것을 경험하여, 본 연구를 시행하게 되었다. 당뇨황반부종군과 황반부종이 동반된 망막분지정맥폐쇄군에서 시행한 무보존제 트리암시놀론 유리체내주사에서 두 군의 안압

상승 차이가 있는지, 안압하강제 사용에도 불구하고 안압 상승 기간에 차이가 있는지, 황반부종 감소 정도와 안압하강제로 안압 조절이 안 되어 녹내장수술까지 시행한 비율에 차이가 있는지 알아보았다.

대상과 방법

단국대학교대병원에서 2016년 3월부터 2018년 6월까지 6개월 이상 경과 관찰이 가능하였던, 당뇨황반부종 환자와 망막분지정맥폐쇄 환자들의 의무기록을 후향적 분석을 통해서 연구하였다. 본 연구는 임상연구심사위원회(Institutional Review Board, IRB) 승인(승인 번호: 2019-10-015)을 통해 진행되었으며, 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였다.

첫 내원 시 모든 환자군의 안압은 5-21 mmHg으로 정상 안압이었으며, 36명의 당뇨황반부종군과 황반부종이 동반된 44명의 망막분지정맥폐쇄군에서 무보존제 트리암시놀론(Maqaid[®]) 유리체내주사를 0.1 (4 mg)로 시행하였다. 본 연구는 다음의 기준을 충족하는 환자들을 연구에 포함하였다. 당뇨황반부종으로 마카이드(Maqaid[®]) 유리체내주사를 시행받은 환자, 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종으로 마카이드(Maqaid[®]) 유리체내주사를 시행 받은 환자, 과거에 신생혈관성 녹내장의 가능성을 배제하기 위하여 형광안저혈관조영(fluorescein angiography)상 혈관신생(neovascularization)이 없음을 확인한 환자를 포함하였다.

다음의 경우에는 연구 대상에서 제외하였다. 안구 내 포도막염 외에 염증성 질환이 있었던 경우, 황반변성, 증식성 당뇨망막병증, 망막전막 등과 같이 황반부 기능에 영향을 미칠 수 있는 다른 질환을 보이는 경우, 트리암시놀론 유리체내주사 후 안압상승에 영향을 줄 수 있기 때문에 통계 가능한 변수인 녹내장 기왕력, 녹내장수술력 및 유리체절제술을 받은 경우, 연구 주제상 망막분지정맥폐쇄 환자군에서 기저질환으로 당뇨병이 있는 경우를 제외하였다. 또한 항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor [VEGF]) 또는 스테로이드 유리체내주사를 받은 과거력이 있는 경우를 제외하였다. 마지막으로 경과 관찰기간인 6개월간 연구를 위한 마카이드(Maqaid[®]) 유리체내주사 1회를 제외한 anti-VEGF 및 스테로이드와 그 외 다른 종류의 약제가 1회라도 유리체내주사 된 경우를 모두 제외하였고, 연구 기간동안 2회 이상의 마카이드(Maqaid[®]) 유리체내주사를 받은 경우도 모두 제외하였다.

모든 유리체내주사는 무균법으로 시행되었고, 대상 안을 proparacaine hydrochloride 0.5% (Alcaine[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA)로 점안마취 후, 5% povidone-iodine sol-

ution을 이용하여 세척하고, 개검기를 눈꺼풀 사이에 끼운 상태에서 30게이지 주사바늘이 달린 1 mL 주사기를 이용하여 무보존제 트리암시놀론 4 mg/0.1 mL를 유수정체안은 각막윤부에서 3.5 mm, 인공수정체안은 각막윤부에서 3.0 mm 떨어진 섬모체 평면부를 통해 주입하였다.

유리체내주사 후 경과 관찰 중에 21 mmHg 이상의 안압을 보일 때 안압상승이라 정의하였고, 안압이 상승한 환자는 안압하강제를 사용하여 안압 조절을 하였다. 모든 군에서 마카이드(Maqaid®) 유리체내주사 후 1개월, 2개월, 3개월과 6개월 뒤의 안압을 측정하였으며, 당뇨황반부종군과 황반부종이 있는 망막분지정맥폐쇄군에서, 두 군 사이에 1개월, 2개월, 3개월, 6개월째 안압의 차이가 있는지, 유리체내주사 후 6개월 이내 안압상승을 보이는 비율 및 안압상승 기간을 측정하였다. 또한 모든 환자군에서 마카이드(Maqaid®) 유리체내주사 후 1개월, 2개월, 3개월과 6개월째 중심와두께의 값을 측정하였고, 중심와두께가 두 군에서 차이가 있는지 연구하였다.

통계 분석은 SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, 당뇨황반부종군과 망막분지정맥폐쇄군에서 기간에 따른 안압을 비교하기 위하여 *t*-test를 사용하였고, 각 집단에서 6개월 이상 안압상승을 보인 비율을 비교하기 위하여 chi-square test를 사용하였다.

결 과

마카이드(Maqaid®) 유리체내주사를 시행 받은 당뇨황반부종군은 36안, 황반부종이 동반된 망막분지정맥폐쇄군은 44안이었다. 통계학적으로 성별 구성에는 차이가 없었으나 ($p=0.87$), 당뇨황반부종군은 평균 나이 53.7 ± 10.3 세, 망막분지정맥폐쇄군은 평균 나이 65.6 ± 10.1 세였고, 두 군 간에 나이 차이가 통계적으로 유의하였다($p<0.01$). 당뇨황반부종군에서는 수정체안이 14안(38.9%), 위수정체안이 22안(61.1%)이었고, 황반부종이 동반된 망막분지정맥폐쇄군에

서 수정체안이 31안(70.5%), 위수정체안이 13안(29.5%)이었으며, 두 군 간에 통계적으로 유의하게 수정체와 위수정체의 차이가 있었다($p=0.01$) (Table 1). 당뇨황반부종군과 황반부종이 있는 망막분지정맥폐쇄군에서 마카이드(Maqaid®) 유리체내주사 당시 안압 및 유리체내주사 후 1개월, 2개월, 3개월과 6개월 뒤 평균 안압을 비교하였으며 통계적으로 기간에 따른 두 군 간 평균 안압의 차이는 없었다(Table 2).

마카이드(Maqaid®) 유리체내주사를 받은 당뇨황반부종군과 황반부종이 있는 망막분지정맥폐쇄군에서, 초기 6개월 간 안압상승의 추이를 보았으며, 당뇨황반부종군은 36안 중에 14안(38.9%)에서 안압상승을 보였고, 망막분지정맥폐쇄군은 44안 중 7안(15.9%)에서 안압상승을 보였으며, 당뇨황반부종군이 황반부종이 있는 망막분지정맥폐쇄군보다 안압상승의 비율이 높았다($p=0.02$) (Table 3).

당뇨황반부종군과 황반부종이 동반된 망막분지정맥폐쇄군에서 정상 안압을 벗어난 기간을 계산하여 비교하였다. 당뇨황반부종군은 1.14 ± 1.85 개월, 망막분지정맥폐쇄군은 0.30 ± 1.20 개월을 보였고, 두 군 간에 통계적인 차이를 보여주었다($p=0.03$). 안압이 상승한 환자들에서만 안압상승 기간을 분석하였다. 당뇨황반부종군이 2.93 ± 1.90 개월, 망막분지정맥폐쇄군이 3.14 ± 1.80 개월을 보였고, 두 군 간에 평균 안압상승 기간은 통계적으로 차이가 없었다($p=0.80$) (Table 3).

안압하강제치료에도 불구하고 안압 조절이 지속적으로 되지 않아 경과 관찰기간 중에 섬유주절제술 또는 아메드 벨브삽입술을 시행받은 군은 당뇨황반부종군에서 2명(5.7%) 망막분지정맥폐쇄군에서 0명이었다. 두 군의 안압상승 여부에 대해 수정체와 위수정체의 차이가 있는지 교차분석하였고, 통계적으로 차이는 없었다($p=0.35$). 두 군 모두에서 심각한 합병증인 무균성 안내염 또는 감염성 안내염이 발생한 환자는 없었다.

Table 1. Baseline characteristics of patients in DME group and BRVO group at this study

Baseline characteristic	DME group	BRVO group	<i>p</i> -value*
Number	36	44	
Sex (male:female)	19:17	6:5	0.88
Lens (phakic:pseudophakic)	14:22	31:13	0.01
Age (years)	56.7 ± 10.3	65.6 ± 10.1	<0.01

Values are presented as mean \pm standard deviation or number.
DME = diabetic macular edema; BRVO = branch retinal vein occlusion.

**t*-test ($p < 0.05$).

Table 2. Between DME group and BRVO group, comparison of average IOP during 6 months after intravitreal preservative-free triamcinolone injection

After injection period (mmHg)	DME (n = 36)	BRVO (n = 44)	<i>p</i> -value*
Baseline IOP	14.19 ± 2.79	13.30 ± 2.80	0.15
1 month IOP	16.86 ± 5.40	16.34 ± 4.62	0.64
2 months IOP	18.11 ± 6.10	17.05 ± 7.84	0.50
3 months IOP	19.56 ± 9.31	16.80 ± 7.08	0.13
6 months IOP	15.53 ± 3.41	16.03 ± 7.33	0.71

Values are presented as mean \pm standard deviation.

DME = diabetic macular edema; BRVO = branch retinal vein occlusion; IOP = intraocular pressure.

**t*-test ($p < 0.05$).

두 군 간에 중심와두께(central foveal thickness)를 비교하였다. 유리체내주사 당시와 주사 후 1개월, 2개월, 3개월째 모두 두 군에서 중심와두께의 차이는 없었다. 그러나 유리체내주사 후 6개월째 중심와두께는 당뇨황반부종군에서 $328 \pm 103 \mu\text{m}$, 망막분지정맥폐쇄군에서 $434 \pm 189 \mu\text{m}$ 로 통계적으로 유의한 두께 차이를 보였다($p < 0.01$) (Table 4).

두 군 사이에서 유리체내주사 후 1개월, 2개월, 3개월, 6개월 뒤 안압과 초기 안압의 변화량 차이를 분석하였으며 통계적인 차이는 없었다. 안압이 5 mmHg 이상 오르는 사람의 비율을 두 군 간에 교차분석하였고, 통계적으로 유의하지 않았으며($p = 0.77$), 안압이 10 mmHg 이상 오르는 사람의 비율을 두 군 간에 교차분석하였고, 통계적으로 유의하지 않았다($p = 0.19$).

고 찰

스테로이드 유발 녹내장의 위험인자로 당뇨, 고도근시, 녹내장의 가족력 및 결체조직질환 환자, 스테로이드의 반복 주입, 여자, 후 테논낭하주사, 젊은 연령, 높은 기저 안압, 유리체내주사를 시행 받은 환자가 있으며, 이런 조건에서 안압상승의 위험성이 높다고 보고되었다.⁸⁻¹⁰ 특히 다수의 연구에서 젊은 연령은 안압상승의 위험 요소로 보고하고 있다.^{11,12} 그러나 Bashshur et al¹³은 안압상승과 연령의 연관성이 없음을 보고하였고, Vasconcelos-Santos et al¹⁴은 특히 40세 이상의 연령에서 통계적 차이가 없음을 보고하였다. 본 연구에서 두 군 간에 평균 나이 차이가 있지만, 망막분지정맥폐쇄의 위험인자가 고령이기 때문에 두 군 간에 평균 나이 차이가 발생한 것으로 생각된다.

스테로이드를 유리체내주사시 안압상승의 위험이 있으며 이와 연관된 위험인자로 당뇨, 고도근시, 녹내장의 가족력, 결체조직질환 환자, 스테로이드의 반복 주입, 여자, 후 테논낭하주사, 젊은 연령, 높은 기저 안압, 유리체내주사를 시행 받은 환자가 있으며, 이런 조건에서 안압상승의 위험성이 높다고 보고되었다.⁸⁻¹⁰ 특히 다수의 연구에서 젊은 연령은 안압상승의 위험 요소로 보고하고 있다.^{11,12} 그러나 Bashshur et al¹³은 안압상승과 연령의 연관성이 없음을 보고하였고, Vasconcelos-Santos et al¹⁴은 특히 40세 이상의 연령에서 통계적 차이가 없음을 보고하였다. 본 연구에서 두 군 간에 평균 나이 차이가 있지만, 망막분지정맥폐쇄의 위험인자가 고령이기 때문에 두 군 간에 평균 나이 차이가 발생한 것으로 생각된다.

이 있다.¹⁵ 특히 스테로이드 유리체내주사 후 안압상승의 위험인자로 Armaly¹⁶는 원발개방각녹내장환자들에서 스테로이드 사용으로 인해 안압이 상승하는 경향을 보고하였다. 또한 Armaly¹⁷는 스테로이드 사용으로 인한 안압상승이 유전 인자와 관련이 깊다고 하였다. 이러한 스테로이드에 의한 안압상승은 일반적으로 방수 유출의 장애와 연관이 있다고 한다. Wordinger and Clark¹⁸에 의하면 스테로이드에 의한 안압상승은 스테로이드가 섬유주(trabecular meshwork)를 통한 방수 흐름에 저항을 증가시켜서 발생한다고 하였다. Shaarawy et al¹⁹은 기전은 확실하지 않지만 스테로이드에 의한 세포외기질의 변화로 생리적 부종을 일으켜 섬유주를 폐쇄하거나 스테로이드가 섬유주내피의 탐식작용을 억제해 섬유주에 방수의 찌꺼기의 축적을 하여 안압상승이 발생한다는 가설을 제시하였다.

Kang and Chin²⁰에서 당뇨황반부종, 망막분지정맥폐쇄, 망막중심정맥폐쇄, 나이관련황반변성, 포도막염을 포함하여 490안에 트리암시놀론 유리체내주사를 시행하였고, 5 mmHg 이상 안압이 상승한 비율이 50%였다. 진단명별로 안압상승 분석에는 차이가 없었고, 안압 정상화 기간이 당뇨황반

Table 4. Comparison of mean CFT after intravitreal preservative-free triamcinolone injection between DME group and BRVO group

After injection period (μm)	DME (n = 36)	BRVO (n = 44)	p-value*
Baseline CFT	510 \pm 157	556 \pm 155	0.72
1 month CFT	319 \pm 90	336 \pm 109	0.26
2 months CFT	302 \pm 93	328 \pm 103	0.66
3 months CFT	306 \pm 100	323 \pm 129	0.34
6 months CFT	328 \pm 103	434 \pm 189	<0.01

Values are presented as mean \pm standard deviation.

CFT = central macular thickness; DME = diabetic macular edema; BRVO = branch retinal vein occlusion.

*t-test ($p < 0.05$).

Table 3. Between DME group and BRVO group, comparison of average IOP elevated duration with all patients and IOP elevated patients, and difference about ratio of IOP elevation after intravitreal preservative-free triamcinolone injection ($p < 0.05$)

Variable	DME (n = 36)	BRVO (n = 44)	p-value
All patients			
IOP elevation*			0.020†
IOP elevated group	14 (38.9)	7 (15.9)	
Non-IOP elevated group	22 (61.1)	37 (84.1)	
IOP elevated duration (months)	1.14 \pm 1.85	0.30 \pm 1.20	0.030‡
IOP elevated patients	DME (n = 14)	BRVO (n = 7)	
IOP elevated duration (months)	2.93 \pm 1.90	3.14 \pm 1.80	0.809‡

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

DME = diabetic macular edema; BRVO = branch retinal vein occlusion; IOP = intraocular pressure.

* $\chi^2 = 5.401$; †chi-square test; ‡t-test.

부종군에서 92.3일, 망막정맥폐쇄군에서 42.7일로 차이가 있었다.

트리암시놀론 유리체내주사의 경우 안압상승이 가장 흔한 합병증으로 20-52% 정도로 다양하게 보고되었다.^{21,22} 그러나 무보존제 트리암시놀론인 마카이드(Maqaid[®])의 안압상승에 대한 국내 연구는 아직 없었다. 원인 질환 분포에 따라 안내 주입 약물의 안압상승 차이를 비교하기 어려울 때도 있어서, 본 연구는 단일 약물로 마카이드(Maqaid[®]) 유리체내주사 후 당뇨황반부종과 망막분지정맥폐쇄 환자군에서 안압상승 정도를 비교한 연구로서 의미가 있겠다. 실제 망막분야 임상에서 시행하는 스테로이드 유리체내주사를 가지고 당뇨황반부종과 망막분지정맥폐쇄에서 직접 비교한 연구는 없었다. 또한 무보존제 트리암시놀론인 마카이드(Maqaid[®])에 대한 연구도 처음이다.

스테로이드 유발 녹내장의 위험인자 중에서 당뇨병이 있기 때문에,⁸ 마카이드(Maqaid[®]) 유리체내주사를 받은 당뇨황반부종군에서 안압이 더 많이 오를 수 있는 가능성이 있고, 이 점이 본 연구의 배경이 되는 부분이다. 그러나 기존의 스테로이드 유발 녹내장의 위험인자 연구는 스테로이드 유리체내주사 외에 스테로이드 안약, 경구 스테로이드, 결막하 스테로이드 주사, 태눈낭하 스테로이드 주사 모두에서 발생하는 위험인자라고 할 수 있다.²³⁻²⁵

Wingate and Beaumont²⁶은 트리암시놀론 유리체내주사 후 3개월 동안 환자의 30%에서 5 mmHg 이상의 유의한 안압상승을 보고하였다. 본 연구에서 마카이드(Maqaid[®]) 사용 결과 당뇨황반부종군에서 38.9%, 망막분지정맥폐쇄군에서 15.9%, 전체 집단에서는 26.3%가 안압상승을 보였고, 기존의 트리암시놀론과 큰 차이는 보이지 않았다. 마카이드(Maqaid[®])를 망막정맥폐쇄에 사용한 연구인 Lee et al⁷에서 5 mmHg 이상의 안압상승 비율을 29.4%로 보고하였고, 이 연구는 베바시주맵(Bevacizumab)에 불응성인 환자를 대상으로 시행하였기 때문에 본 연구의 망막분지정맥폐쇄군에서 15.9%의 환자에서 안압상승을 보인 것과는 차이가 있었다.

본 연구에서 안압조절이 되지 않아 녹내장수술을 시행받은 2명은 수정체안, 당뇨황반부종, 비교적 젊은 나이 등의 스테로이드 녹내장의 여러 가지 위험인자를 가지고 있었다. 마카이드(Maqaid[®]) 유리체내주사를 시행할 때, 위와 같이 여러 가지의 위험인자를 갖고 있는 환자에서 시행할 때는 더욱 주의를 기울여야 되며, 여러 개의 위험인자만 없다면 황반부종 조절을 위해 마카이드(Maqaid[®])는 효과적인 약제가 될 것이다.

본 연구에서 망막분지정맥폐쇄군이 오히려 수정체안 비율이 높았다. Cho²⁷는 초음파유화술 및 인공수정체삽입술

후 전방이 깊어지고, 전방각이 넓어지면서 방수 유출이 증가하여 수정체안에서 유리체내주사 시 안압이 더 상승한다고 보고하였다. 이는 본 연구 결과인 당뇨황반부종군에서 안압상승 비율이 높게 나온 결과를 바꾸는 데에 영향을 주지는 않았을 것이고, 오히려 통계적으로 두 군 간의 안압 수치 차이를 보여주지 않은 점에는 영향을 주었을 수도 있겠다.

본 연구에서 0개월, 1개월, 2개월, 3개월째 두 군 간에 중심와두께는 통계적인 차이가 없었고, 6개월째 당뇨황반부종군은 $328 \pm 103 \mu\text{m}$, 망막분지정맥폐쇄군은 $434 \pm 189 \mu\text{m}$ 로 유의하게 당뇨황반부종군에서 더 얇은 중심와두께를 보였다. 두 군 간의 안압상승 기간이 차이가 나고, 6개월째 중심와두께가 차이가 나는 것을 보았을 때, 안구 내 약물 지속 시간의 차이가 있음을 간접적으로 보여주는 결과라고 볼 수도 있겠으며, 당뇨황반부종군에서 유리체내 마카이드(Maqaid[®]) 잔류 시간이 좀더 길다고 생각해 볼 수 있겠다. 이 등에서도 베바시주맵에 불응성인 망막분지정맥폐쇄 황반부종에서 마카이드(Maqaid[®]) 유리체내주사의 결과를 보고하였고, 주사 후 3개월까지 중심와두께가 유의하게 호전되었다고 보고하였다.⁷

통계적으로 당뇨황반부종군과 비교해서 망막분지정맥폐쇄군에서 평균 안압의 수치상 차이는 없었고, 안압상승 비율은 오히려 낮게 나타나기 때문에, 당뇨황반부종에 비해 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 무보존제 트리암시놀론인 마카이드(Maqaid[®]) 유리체내주사를 조금 더 안심하고 써도 될 것이라고 생각된다. Karakahya et al²⁸은 당뇨망막병증군에서 트리암시놀론을 유리체내주사하였을 때 주사 전에 비하여 안압이 5 mmHg 이상 증가한 군이 55.8%를 보였으나, 망막정맥폐쇄군에서는 35.7%만이 증가한다고 보고하였다. 안압상승은 당뇨황반부종군에서 섬유주의 기능적인 손상이 망막분지정맥폐쇄군에서 보다 더 잘 일어나, 안압상승 비율이 높을 것으로 추정할 수 있겠다. Gillies et al⁵은 높은 당(glucose)의 상태가 섬유주 세포에서 extracellular matrix (ECM)의 합성을 더 일으킬 수 있고, 이로 인해 섬유주에 ECM의 축적이 일어나게 되면서 방수 흐름을 차단시킨다고 보고하였다. 추후 당뇨황반부종군과 망막분지정맥폐쇄군에서 안압상승을 일으키게 되는 섬유주의 구조적인 변화에 대한 비교 연구가 지속적으로 필요할 것이다.

Kang and Chin²⁰은 기존의 트리암시놀론 주사 합병증에 대하여 2004년부터 2010년까지 기존 트리암시놀론 유리체내주사 후 490안 중 3안에서 안내염이 발생했다고 보고하였다. Maia et al²⁹은 보존제가 들어있는 트리암시놀론과 보존제가 없는 트리암시놀론의 유리체내 효과를 비교하였을

때 보존제가 있는 경우 무균성 안내염의 발생률이 6배(7.3% vs. 1.2%) 높았음을 보고하였다. 본 연구에서 증례 수가 작아 직접적인 비교는 안되지만 무균성 안내염, 감염성 안내염이 발생한 환자는 없었다.

이전까지 안과에서 사용하던 트리암시놀론은 기존에 상용화된 안과용 주사제 제품이 없어 근육 및 관절 주사용으로 나온 트리암시놀론으로 유리체내주사를 시행해왔다. 그러나 근주용 트리암시놀론 제제의 경우 용매로 쓰이는 carmellose, 균일한 현탁액으로 만드는 계면활성제인 polysorbate 80, 보존제로 사용되는 benzyl alcohol 등 여러 첨가물이 함유되어 있다. 용매로 쓰이는 carmellose는 안압을 상승시킨다는 보고가 있으며, 특히 보존제인 benzyl alcohol은 안내 독성을 유발한다는 보고가 있다.⁶ 또한 Benzyl alcohol은 세포독성을 일으키고 망막색소상피에 손상을 주는 것으로 알려져 있다.³⁰ 보존제와 입자에 의한 기계적 스트레스가 interleukin-6 및 interleukin-8을 증가시키는 원인이 되어 무균성 안내염을 일으킬 수 있다고 하였다.³¹ 본 연구에 사용한 마카이드(Maqaid[®])는 보존제가 포함되어 있지 않고, 전자현미경상 입자에 공동이 없어 입자 크기 분포가 계면활성제가 있는 트리암시놀론의 입자 크기 분포와 유사하기 때문에 계면활성제가 필요 없는 특징이 있다.³² 또한 저자는 마카이드(Maqaid[®])가 안내에서 작용하는 기간도 기존의 트리암시놀론에 비해 길다고 생각된다. 이에 약동학적 차이가 있는지에 대해서는 더 연구해 볼 가치가 있을 것으로 생각된다.

Ahn and Choi³³에 의하면 기존의 트리암시놀론의 효과는 약 3개월 정도 지속된다 보고되었으나, 본 연구를 통해 무보존제 트리암시놀론인 마카이드(Maqaid[®])는 약물 결정의 차이로 보존제 독성 없이 더 오랜 기간 효과가 유지되는 것 같다. 마카이드(Maqaid[®]) 유리체내주사는 효과가 4개월 정도 지속되며, 길게는 6개월도 지속되는 것으로 알려져 있고, 저자의 경험상에도 4개월 이상 효과가 지속되는 것으로 생각된다.

본 연구의 한계점으로 먼저 후향적인 연구를 시행한 연구이며, 안압이 오르는 환자에서 두 군 모두 안압하강제를 사용하였기에 안압상승의 정상적인 과정(natural course)은 볼 수 없었다. 또한 본 연구에 환자군들은 모두 경과 관찰기간 동안 마카이드(Maqaid[®]) 유리체내주사 1회만 맞은 집단으로, 경과 관찰기간 동안 마카이드(Maqaid[®]) 유리체내주사 1회 외에 anti-VEGF 및 다른 종류의 약제를 유리체내주사한 경우와 2회 이상의 마카이드(Maqaid[®]) 유리체내주사를 받은 경우에 대한 안압상승 효과는 본 연구에서는 볼 수 없었다. 마지막으로 당뇨황반부종군과 망막분지정맥 폐쇄군에서 의미있는 나이 차이를 보였으나 이를 보정하지

못하고 안압변화를 측정하였으며, 이는 결과를 내는 데에 있어 방해 요인이 되었다.

결론적으로 저자는 스테로이드 녹내장의 여러 가지 위험인자를 갖고 있지만 앓다면, 당뇨황반부종에서 안압상승 비율이 좀더 높게 나타나고 안압상승 기간이 약간 길게 나타나지만 안압하강제로 대부분 안압조절이 되기 때문에, 무보존제 트리암시놀론인 마카이드(Maqaid[®]) 유리체내주사를 효과적인 황반부종 치료 약물로 사용할 수 있고, 오히려 황반부종이 동반된 망막분지정맥폐쇄에서 마카이드(Maqaid[®]) 유리체내주사를 하여도 안전하고 효과적인 하나의 치료 방법으로 될 것이라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Kim SY, Nah EH, Cho S. Prevalence of comorbidities among patients with diabetes. J Health Info Stat 2018;43:237-44.
- 2) Yang JY, Kim NK, Lee YJ, et al. Prevalence and factors associated with diabetic retinopathy in a Korean adult population: the 2008-2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Res Clin Pract 2013;102:218-24.
- 3) Lee JY, Yoon YJ, Kim HK, et al. Baseline characteristics and risk factors of retinal vein occlusion: a study by the Korean RVO Study Group. J Korean Med Sci 2013;28:136-44.
- 4) Lee H, Shah GK. Intravitreal triamcinolone as primary treatment of cystoid macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Retina 2005;25:551-5.
- 5) Gillies MC, Simpson JM, Gaston C, et al. Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. Ophthalmology 2009;116:2182-7.
- 6) Zhu MD, Cai FY. Development of experimental chronic intraocular hypertension in the rabbit. Aust N Z J Ophthalmol 1992;20:225-34.
- 7) Lee CH, Jang MH, Seo YS. Effectiveness of intravitreal preservative-free triamcinolone injection for refractory macular edema secondary to retinal vein occlusion. J Korean Ophthalmol Soc 2018;59:730-7.
- 8) Becker B. Diabetes mellitus and primary open-angle glaucoma. The XXVII Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 1971;71(1 Pt 1):1-16.
- 9) Podos SM, Becker B, Morton WR. High myopia and primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 1966;62:1038-43.
- 10) Gaston H, Absolon MJ, Thurtle OA, et al. Steroid responsiveness in connective tissue diseases. Br J Ophthalmol 1983;67:487-90.
- 11) Park HY, Yi K, Kim HK. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. Korean J Ophthalmol 2005;19:122-7.
- 12) Gillies MC, Kuzniarz M, Craig J, et al. Intravitreal triamcinolone-induced elevated intraocular pressure is associated with the development of posterior subcapsular cataract. Ophthalmology 2005;112:139-43.
- 13) Bashshur ZF, Terro AM, Haibi CP, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide: pattern of secondary intraocular pressure rise and possi-

- ble risk factors. *Clin Ophthalmol* 2008;2:269-74.
- 14) Vasconcelos-Santos DV, Nehemy PG, Schachat AP, Nehemy MB. Secondary ocular hypertension after intravitreal injection of 4 mg of triamcinolone acetonide: incidence and risk factors. *Retina* 2008;28:573-80.
- 15) Kiddee W, Trope GE, Sheng L, et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2013;58:291-310.
- 16) Armaly MF. Statistical attributes of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. I. The demonstration of three levels of response. *Invest Ophthalmol* 1965;4:187-97.
- 17) Armaly MF. Dexamethasone ocular hypertension in the clinically normal eyes: II. The untreated eyes, outflow facility, and concentration. *Arch Ophthalmol* 1966;75:776-82.
- 18) Wordinger RJ, Clark AF. Effects of glucocorticoids on the trabecular meshwork: towards a better understanding of glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:629-67.
- 19) Shaarawy T, Sherwood M, Hitchings R, et al. *Glaucoma*, 2nd ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders, 2014;438.
- 20) Kang HK, Chin HS. Complications after intravitreal triamcinolone acetonide injection: incidence and risk factors. *J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53:76-86.
- 21) Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003;87:24-7.
- 22) Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Secondary chronic open-angle glaucoma after intravitreal triamcinolone acetonide. *Arch Ophthalmol* 2003;121:729-30.
- 23) François J. Corticosteroid glaucoma. *Ann Ophthalmol* 1977;9:1075-80.
- 24) Bernstein HN, Mills DW, Becker B. Steroid-induced elevation of intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1963;70:15-8.
- 25) Kalina RE. Increased intraocular pressure following subconjunctival corticosteroid administration. *Arch Ophthalmol* 1969;81:788-90.
- 26) Wingate RJ, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999;27:431-2.
- 27) Cho YK. Early intraocular pressure and anterior chamber depth changes after phacoemulsification and intraocular lens implantation in nonglaucomatous eyes: comparison of groups stratified by axial length. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1104-9.
- 28) Karakahya RH, Kalayci D, Karakurt A. Ocular hypertension and glaucoma after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Middle Black Sea Journal of Health Science* 2018;4:24-30.
- 29) Maia M, Farah ME, Belfort RN, et al. Effects of intravitreal triamcinolone acetonide injection with and without preservative. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1122-4.
- 30) Chang YS, Wu CL, Tseng SH, et al. In vitro benzyl alcohol cytotoxicity: implications for intravitreal use of triamcinolone acetonide. *Exp Eye Res* 2008;86:942-50.
- 31) Otsuka H, Kawano H, Sonoda S, et al. Particle-induced endophthalmitis: possible mechanisms of sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:1758-66.
- 32) Shimamura S, Kawai K, Odontuya D, Ichihashi T. A comparison of characteristic properties and qualitative difference between three kinds of triamcinolone acetonide. *Tokai J Exp Clin Med* 2017;42:67-70.
- 33) Ahn HM, Choi KS. Short-term effectiveness of intravitreal triamcinolone injection for refractory macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:1731-7.

= 국문초록 =

망막분지정맥폐쇄의 황반부종과 당뇨황반부종에 무보존제 트리암시놀론 유리체내주사 후 안압상승 비교

목적: 당뇨황반부종과 황반부종이 동반된 망막분지정맥폐쇄에서 무보존제 트리암시놀론 유리체내주사 후 안압상승의 변화에 대해 고찰하고자 한다.

대상과 방법: 당뇨황반부종으로 진단받은 36명과 망막분지정맥폐쇄로 진단받은 44명을 대상으로 무보존제 트리암시놀론(Maqaid®, Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan) 유리체내주사를 시행하여, 6개월간 안압 및 안압상승 비율과 기간을 비교하였고, 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography)을 이용하여 중심와두께(central foveal thickness)를 비교하였다.

결과: 당뇨황반부종과 망막분지정맥폐쇄 사이에서 유리체내주사 당시, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월 뒤 안압 차이는 통계적 유의성이 없었으나, 당뇨황반부종 14안(38.9%)에서 망막분지정맥폐쇄 7안(15.9%)에서 유의한 안압상승 비율을 보였다($p=0.02$). 안압상승 기간은 망막분지정맥폐쇄에서 0.30 ± 1.20 개월이었고, 당뇨황반부종에서 1.14 ± 1.85 개월로 유의하게 길었다($p=0.03$). 녹내장이 진행된 수술을 받은 경우는 당뇨황반부종에서만 2안(5.6%)이었다. 중심와두께는 주사 후 6개월 뒤 당뇨황반부종에서 $328 \pm 103 \mu\text{m}$, 망막분지정맥폐쇄에서 $434 \pm 189 \mu\text{m}$ 로 유의한 차이를 보였다($p<0.01$).

결론: 무보존제 트리암시놀론 유리체내주사는 당뇨황반부종과 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 모두 치료 효과가 있었으나, 안압상승 합병증 측면에서 당뇨황반부종보다 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에서 조금 더 안전하게 사용될 수 있다.

〈대한안과학회지 2020;61(2):167-174〉

이찬호 / Chan Ho Lee

단국대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Dankook University College of Medicine

