

토끼에서 유리체강내 및 테논낭하 트리암시놀론 주사 후 시간에 따른 안내 농도변화

박용욱¹ · 임정훈² · 신재필¹ · 김시열¹

경북대학교 의과대학 안과학교실¹, 제일안과병원²

목적 : 토끼의 유리체강내 및 테논낭하로 triamcinolone acetonide (TA)를 주사한 후 시간에 따른 안내 농도변화를 측정하였다.

대상과 방법 : 토끼 15마리는 40 mg (1 ml)의 TA를 테논낭하로, 15마리는 4 mg (0.1 ml)의 TA를 유리체강내로 주사하였다. 1, 2, 4, 8, 12주에 안구를 적출하여 전방수, 유리체, 망막-맥락막으로 분리하여 TA 농도를 HPLC (high performance liquid chromatography)로 측정하였다.

결과 : 테논낭하로 TA를 주입시 1, 2, 4, 8, 12주 후에 전방수에서는 0, 136.7, 178.7, 0, 0 ng/ml, 유리체내에서는 99.1, 125.7, 726.8, 0, 0 ng/ml, 망막-맥락막에서는 72.7, 304.6, 459.0, 0, 0 ng/ml이 검출되었다. 유리체강내로 TA를 주입시 전방수에서는 0, 0, 0, 654.1, 0 ng/ml, 유리체에서는 28152.2, 13646.4, 11388.8, 10297.2, 183.0 ng/ml, 망막-맥락막에서는 0, 27.9, 108.3, 0, 0 ng/ml이 검출되었다.

결론 : TA의 유리체강내 주사는 테논낭하 주사보다 더 효과적인 방법으로 생각되나, 테논낭하 주사 후에도 임상적인 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

〈한안지 49(2):333-339, 2008〉

스테로이드는 안과영역에서 여러 염증성 및 증식성 질환의 치료에 사용되고 있으며, 특히 후안부질환의 치료에 중요한 역할을 하고 있다. 스테로이드 치료에 있어 가장 먼저 고려해야 할 것은 병변이 있는 후안부까지 충분한 농도의 약물전달이다.

스테로이드 점안액에 의한 약물 투여는 약물이 결막을 통과한 후 공막을 통해 안내로 흡수되어야 하지만 결막이나 누소관을 통한 비점막과 비인두점막에 의해 대부분이 전신적으로 흡수가 되고 눈물에 의해 희석 제거되므로 후안부까지 거의 도달하지 못한다.¹ 반면 전신적인 스테로이드 투약은 후안부까지 약물을 전달할 수는 있지만 후안부질환의 치료시에 필요한 효과적인

약물농도를 유지하기 위해서는 상당히 많은 양의 약물을 투여해야 하므로 이로 인해 심각한 전신적인 부작용이 나타날 수 있는 문제점이 있다. 따라서, 안구주위조직이나 안구내에 직접 주사함으로써 전신적인 부작용 없이 원하는 약물의 농도를 후안부에 유지시키는 방법을 이용하게 되었다. 안내 직접 주입하는 방법으로 최근에 triamcinolone acetonide (TA)를 유리체강내 직접 주사하는 방법이 널리 사용되고 있는데, 이는 약물을 안내로 직접 주사하기 때문에 후안부까지 약물을 전달하는 가장 효과적인 방법이며 약물의 치료 효과를 쉽게 얻을 수 있다. 그러나 이 방법은 침습적인 방법으로 심각한 합병증을 유발할 수 있다. 반면 공막을 경유해서 약물전달을 하는 TA의 테논낭하 주사는 이러한 심각한 부작용이 적기 때문에 그 대안으로 이용되기도 한다.²

1950년대부터 테논낭하 스테로이드 주사는 포도막염 환자에서 염증을 치료하고 위수정체안과 당뇨병망막병증 등의 황반부종을 치료하기 위해 사용되어 왔다.^{3,4} 이러한 스테로이드의 테논낭하 주사는 전신 투여에 비해 전신적인 부작용을 피하면서 후안부에 다량의 약물을 전달할 수 있으며 특히 침습적인 유리체내 스테로이드의 주사에 비해 반복주사를 하더라도 백내장, 안내

〈접수일 : 2007년 3월 16일, 심사통과일 : 2007년 10월 31일〉

통신저자 : 김 시 열
대구시 중구 삼덕 2가 50
경북대학교병원 안과
Tel: 053-420-5813, Fax: 053-426-6552
E-mail: kimsy@knu.ac.kr

* 본 논문의 요지는 2006년 부산에서 열린 한국 망막학회 총회에서 발표되었음.

염, 망막박리 등의 심각한 합병증의 발생이 적은 것으로 알려져 있다.⁵

최근까지의 연구를 보면 TA의 직접적인 유리체강내 주사가 테논낭하 주사에 비해 임상효과가 빠르며 오래 지속됨을 볼 수 있으나, 테논낭하 주사 역시 임상적으로 효과가 있다고 보고되고 있다.^{6,7} 실질적으로 이 두 가지 방법이 임상적으로 많이 사용되고 치료 효과를 나타내고 있지만 아직까지 이 두 방법에 의한 TA의 안내 농도와 약동학의 차이에 대한 연구가 거의 없는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 이 두 방법에 의한 TA 주사에서 안구내 농도의 비교를 통해 임상결과에 대한 이해를 높이고자 하였다.

대상과 방법

2.5~3.0 kg의 백색가토 30마리를 대상으로 두 군으로 나누어 15마리에는 TA를 테논낭하 주사를 하였으며 또 다른 15마리에는 TA를 유리체강내로 주사하였다.

Xylazine hydrochloride (2 mg/kg)와 ketamine hydrochloride (5 mg/kg)를 근육주사하여 전신마취하였으며, 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine[®])로 점안마취하였다. TA는 동광제약의 동광 트리암시놀론 주[®] (40 mg/ml, 1 ml)를 사용하였으며, 테논낭하 주사시에는 상직근이 공막에 부착하는 부위에서 결막하로 들어가 상이측으로 30게이지의 주사바늘을 밀어 넣은 후 각막윤부에서 5~6 mm 떨어지게 하여 약 20 mg (0.5 ml)의 TA를 주사하고, 같은 방법으로 20 mg을 상비측에 주사하여, 총 40 mg (0.1 ml)을 주사하였으며, 주입한 TA의 역류를 방지하기 위해 서서히 바늘을 제거한 후 소독 면봉으로 주입구를 일정시간 압박하였다.

TA의 유리체강내 주사시에는 1% tropicamide (Mydriacyl[®])와 2.5% phenylephrine (Mydfrin[®])으로 산동시킨 후 상이측부위의 각막윤부에서 2~2.5 mm 떨어진 공막을 통해 30게이지 주사바늘을 이용하여 TA 4 mg (0.1 ml)을 주사하였으며 바늘제거시 소

독 면봉으로 주사부를 압박하여 TA의 역류를 방지하였고 TA주사 시 수정체를 다치지 않도록 주의를 기울였다.

안구내 농도 측정은 주사 후 1주, 2주, 4주, 8주, 12주째에 안구를 적출하여 TA의 농도를 측정하였다. 적출된 안구는 액체질소로 급격히 냉동하여 -80℃에 보관하였다. 보관된 조직을 전방수, 유리체 및 망막-맥락막으로 분리시킨 뒤 각각에 대해 High-performance liquid chromatography (HPLC)로 TA의 농도를 측정하였으며, 시술 후 기간별로 TA농도의 평균값을 구하여 비교하였다.

HPLC 측정방법은 0.2 M의 HCl 용액 3 ml를 분리시킨 각각의 조직(전방수, 유리체, 망막-맥락막)에 첨가하여 단백질을 제거하였다. 단백질을 제거된 용액을 추출하여 12000 rpm에서 5분간 원심분리를 행한 후 상층액을 박테리아 제거용 실린지 필터(0.20 μ m)를 사용하여 걸러 낸 후 4℃에서 보관하였다. 각각의 샘플에 대한 TA의 농도는 Liquid Chromatograph-Mass Spectrometer (Hewlett Packard, 1100 LC & MSD)를 사용하여 측정하였다. 사용칼럼은 C-18 reversed-phase column (capcell Pak C18 UG, 120, 4.6 mm ID×250 mm; Shisheido Fine Chemicals)을, 이동상은 아세토니트릴과 증류수를 45:55의 비율로 측정하였고, 유속은 1.0 ml/min, 전체 검사시간은 25분, 주입량은 100 μ l을 사용하였으며 자외선 파장은 252 nm로 고정하였다.

결 과

테논낭하로 TA를 주사한 경우 전방수에서는 2주에 136.7 ng/ml, 4주에 178.7 ng/ml가 검출되었으며 1주, 8주, 12주에는 검출되지 않았다. 유리체내에서는 1주에 99.1 ng/ml, 2주에 125.7 ng/ml, 4주에 726.8 ng/ml가 검출되었으며 8주와 12주에는 검출되지 않았다. 망막-맥락막에서는 1주에 72.7 ng/ml, 2주에 304.6 ng/ml, 4주에 459.0 ng/ml가 검출되었으나 8주와 12주에는 검출되지 않았다(Table 1).

Table 1. The average concentration of triamcinolone acetonide (TA) in various ocular tissues after subtenon injection

	TA concentration (mean±SD, ng/ml)				
	1 week	2 weeks	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Aqueous humor	0	136.7±124.4	178.7±211.6	0	0
Vitreous	99.1±171.6	125.7±217.7	726.8±1258.9	0	0
Retina-choroid	72.7±67.9	304.6±357.4	459.0±187.8	0	0

Table 2. The average concentration of triamcinolone acetonide (TA) in various ocular tissue after intravitreal injection

	TA concentration (mean±SD, ng/ml)				
	1 week	2 weeks	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Aqueous humor	0	0	0	654.1±155.1	0
Vitreous	28152.3±9864.9	13646.4±9694.8	11388.9±5441.1	10297.2±6516.3	183.0±317.0
Retina-choroid	0	27.9±48.3	108.3±187.5	0	0

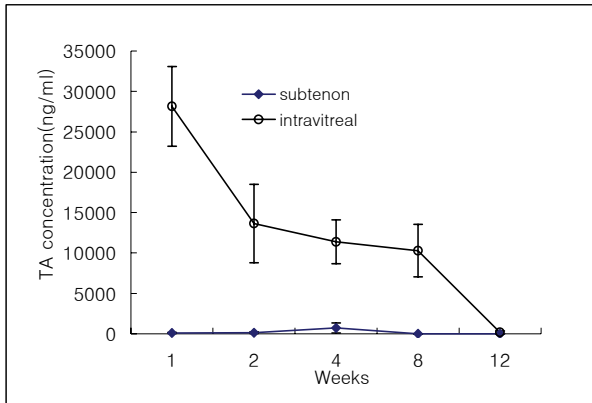


Figure 1. The average concentration of triamcinolone acetonide in the vitreous after intravitreal and subtenon injection.

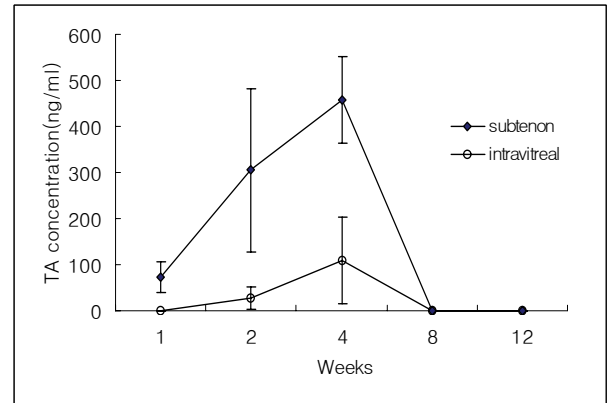


Figure 3. The average concentration of triamcinolone acetonide in the retina-choroid after intravitreal and subtenon injection.

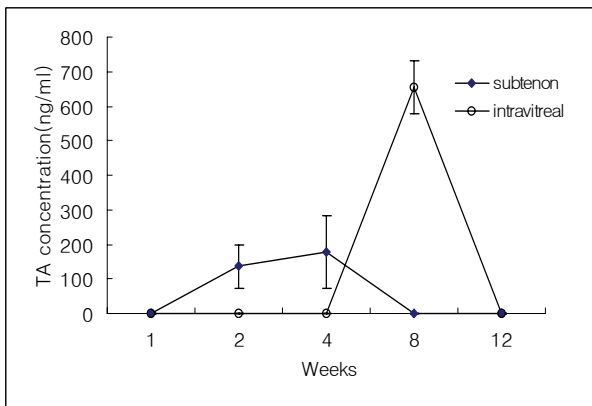


Figure 2. The average concentration of triamcinolone acetonide in the aqueous humor after intravitreal and subtenon injection.

유리체강내로 TA를 주사한 경우 전방수에서는 1주, 2주, 4주, 12주에 검출되지 않았으며 8주에 654.1 ng/ml가 검출되었다. 유리체내에서는 1주에 28152.3 ng/ml, 2주에 13646.4 ng/ml, 4주에 11388.9 ng/ml, 8주에 10297.2 ng/ml, 12주에 183.0 ng/ml가 검출되었으며 망막-맥락막에서는 2주에 27.9 ng/ml, 4주에 108.3 ng/ml가 검출되고 1주, 8주, 12주에서는 검출되지 않았다(Table 2).

유리체내 TA주사 후 유리체내의 농도는 시간이 경과함에 따라 점차 감소하는 양상으로 나타났으며 비록 소량이지만 12주까지 TA가 유리체내에서 검출이 되었다. 테논낭하 주사의 경우 유리체내의 농도는 점차 증가하다가 주사 후 4주에 726.8 ng/ml로 최고 농도를 나타내었으며 유리체내 주사 후 4주째 TA농도인 11388.9 ng/ml보다 약 16배 적게 나타났다(Fig. 1).

전방수내의 TA의 농도는 유리체강 내로 TA주사 시 테논낭하 주사 보다 높게 나타났으며(Fig. 2), 망막-맥락막에서의 TA농도는 전반적으로 테논낭하 주사에서 유리체강내 주사 보다 농도가 더 높게 관찰되었는데 두 군 모두에서 농도는 4주째까지 증가하다가 그 후 감소되는 경향을 보였다(Fig. 3).

고 찰

스테로이드는 심각한 안내독성이 없으면서 안내 염증 반응을 억제시키며 혈관망막장벽을 안정화시킬 뿐만 아니라 혈관형성억제 작용이 있으므로 안과 영역에서는 많은 질환들의 치료로 사용되어 왔다. 스테로이드 중 TA는 저장 형태가 결정형 스테로이드이며 현탁액으로 되어 있어 수용성인 코르티손(Cortisone)보다 오랫동안 안 조직 내에서 잔류하여 약물의 작용기간을 오랫동안

유지시킨다.⁸ 유리체강내 TA를 주사하였을 때 이러한 성질로 인해 오랜 시간 동안 조직내에 남아 약효가 장기간 지속되는 장점으로 안과 영역에서는 당뇨망막병증에 의한 황반부종 뿐만 아니라 망막정맥폐쇄, 위수정체안, 포도막염 등에 의한 황반부종 치료의 한 방법으로 매우 광범위하게 사용되고 있으며 연령관련황반변성, 증식당뇨망막병증, 신생혈관 녹내장, 만성 포도막염 등의 질환에도 사용되고 있다.⁹⁻¹⁶ 그러나 안압의 상승과 백내장의 진행 등의 합병증이 흔하며 그 외의 합병증으로는 드물지만 안내염, 망막박리, 유리체출혈, 망막앞출혈, 망막정맥폐쇄 등의 합병증이 보고되고 있는데 이러한 합병증은 시력에 심각한 영향을 줄 수 있다.¹⁷⁻²¹ 그러므로 안내염이나 안압 상승 등의 심각한 합병증이 상대적으로 적은 테논낭하 TA주사를 시행하기도 한다.

스테로이드의 안구주위 국소주사는 오랫동안 모양체염의 치료로 사용되어 왔으며, 최근 들어 당뇨황반부종에서 테논낭하 TA주사가 효과적이라는 보고가 있다.^{3,4,6,7} 그러나, 아직까지 테논낭하 TA주사에서 안내 농도와 약동학에 대해 확실히 알려진 바가 거의 없다.

본 연구에서 유리체내의 TA농도는 유리체강내 TA를 주사한 경우가 테논낭하에 주사한 경우보다 매우 높게 나타났다(Fig. 1). 유리체강내 TA를 주사한 경우에는 약물 농도가 시간이 경과 할수록 점차 감소하는 것으로 나타났으며, 비록 소량이지만 12주까지 TA가 유리체내에서 검출이 되어 유리체강내 TA주사 후 측정 가능한 TA의 농도가 3개월까지 지속된다고 보고한 여러 연구와 유사한 결과를 보였다.^{22,23} 테논낭하 TA 주사의 경우 1주째부터 TA가 측정되기 시작하며 농도가 점차 증가하여 4주째 TA의 값이 최고치를 이르고 점차 감소하는 추세를 보였다.

테논낭하 TA주사의 경우에는 약물이 공막, 맥락막 그리고 망막을 통과해서 유리체내로 전달이 된다. 공막의 경우는 각막보다 약물의 투과성이 좋으며 약물의 친유성이 공막의 투과성에 영향을 주지 않고 큰 분자량의 약물도 쉽게 투과 된다.^{24,25} 그러나 공막을 통과한 약물은 맥락막의 혈류에 의해 제거가 되며 특히 망막색소상피의 폐쇄연접(tight junction)이 약물전달을 억제하는 것으로 보여진다.²⁴ 뿐만 아니라 결막의 임파관과 혈관이 약물의 안구내로의 전달을 방해하는 중요한 인자로 작용 한다.^{26,27} 따라서 다량의 약물을 테논낭하에 주사한다 하더라도 매우 소량만이 유리체까지 전달되며 여러 인자가 관여함으로 농도의 변동이 심하다.²⁸ Tsuji et al²⁹은 결막하에 프레드니솔론을 주사할 때 약물이 유리체내까지 도달하는 정도는 주입량의 0.2%라고 보고하였으며, Kim et al²⁷은 상공막에 gadolinium-DTPA 삼입물을 이용한 실험에서 유리체로의 약물전

달은 0.12%에 불과하다고 하였으나 약물이 혈류순환으로 소실되는 점을 고려하지 않았으므로 실지로는 500~2000배 정도 더 과측정 되었을 것으로 여겨진다.³⁰ 본 연구에서의 테논낭하 TA주사에서 40 mg을 주사하였으나 유리체내 검출되는 TA의 양이 4주째에 726.8 ng/ml로 매우 적게 검출된 것은 안구 내 약물 전달에 대한 여러 장벽에 의한 것으로 여겨지고 이러한 이유에 의해 임상결과가 유리체내 TA주사보다 늦게 나타나며 효과 역시 적게 나타나는 것으로 이해된다.

반면에 직접 유리체강내 주사한 경우 3달 이상 약물의 농도가 오래 지속하는 이유는 테논낭하와 달리 결막의 임파관 및 혈관에 의한 약물의 제거가 없기 때문이다. 그리고 유리체는 젤 같은 물질로 점성이 높아 유리체내 주사된 TA는 유리체내에서 응축되어 존재하게 되며 높은 점도의 유리체에 의해 순환이 적게 일어날 뿐 아니라 TA의 물에 잘 녹지 않는 성질에 의해 약물이 더욱 오래 존재하게 된다.³¹

스테로이드 관련 백내장은 수정체 피막하 백내장이 잘 생기는 것으로 알려져 있다. 한번의 유리체내 TA 주사는 수정체 피막하 백내장을 유발하며 여러 번 반복 주사 시에는 핵성백내장을 유발하는 것으로 알려져 있고 약 15~20%에서 주사 후 1년 이내에 백내장수술을 하게 된다.¹⁸ 백내장의 발생빈도 역시 유리체와 방수내의 TA 농도와 비례하는 것으로 여겨진다.

스테로이드가 섬유주내의 생화학적, 형태학적 변화를 유발하여 방수유출을 감소시킴으로 안압 상승이 발생한다고 알려져 있다.³² 스테로이드 녹내장은 일반인구의 약 30%에서 발생할 수 있으며 스테로이드의 종류, 농도, 그리고 투여경로와 관련이 있다. 유리체강내로 TA를 주사할 경우에도 스테로이드 녹내장이 발생할 수 있는 데 대부분 3개월 이내에 약 28~52%에서 발생하는 것으로 알려져 있다.^{18,33} 4 mg의 TA를 유리체내 주사 후 5 mmHg 이상의 안압 상승은 빠르면 술 후 1일부터 늦게는 12주까지 발생할 수 있으며 안압 상승이 시작 되는 평균시기는 4.1주, 그리고 안압 상승이 최고가 되는 시기는 6.6주로 보고 하였다. 또한 실제 임상에서 유리체내 주사의 경우 테논낭하 주사시보다 더 많은 스테로이드 녹내장이 관찰된다. 본 연구에서는 전방 내 TA의 농도를 측정했을 때 TA가 전방에서 검출되는 시기는 테논낭하 주사의 경우 더 빠르지만, 유리체강 내로 TA주사 시 테논낭하 주사에 비해 더 많은 양의 TA가 전방에서 관찰됨을 볼 수 있었고 약 4주째에 가장 농도가 높게 나타났다(Fig. 2). 이러한 사실은 유리체강내 주사시 후테논낭하 주사시보다 스테로이드 녹내장이 잘 나타나는 이유를 간접적으로 설명할 수 있다고 하겠다.

본 연구에서 TA의 농도를 망막-맥락막에서 측정하였는데 전반적으로 테논낭하 주사군에서 유리체강내 주사군보다 농도가 더 높게 관찰되었으며 4주째 농도가 가장 높게 나타났다(Fig. 3). 본 연구에서 기술적으로 망막과 맥락막의 분리가 어려워 망막과 맥락막 각각에서의 농도를 측정하지 못했다. 유리체내에서의 농도와 달리 망막-맥락막에서의 TA 농도는 테논낭하 TA 주사군에서 4주째에 459.0 ng/ml가 측정되어 유리체강내 TA주사군에서 측정된 108.3 ng/ml보다 약 4배 정도 높게 측정되었다.

스테로이드가 망막부종을 감소시키는 정확한 기전은 아직까지 밝혀지지는 않았지만 여러 가설이 제시되고 있는데 국소적으로 염증을 매개하는 물질의 감소, 칼슘 채널의 활성화, 혈관내피성장인자의 억제, 혈관망막장벽의 안정화 등의 기전에 의해 망막부종을 감소시키는 것으로 여겨지고 있다.³⁴⁻³⁸ 이러한 기전으로 보아 망막부종을 감소시키는 스테로이드의 작용은 유리체내 농도 뿐 만 아니라 망막내의 농도가 중요한 것으로 여겨진다.

본 연구에서 테논낭하 주사 시 측정된 맥락막-망막에서의 TA농도가 유리체내 주사보다 높게 측정된 것으로 보아 유리체내의 농도는 상대적으로 매우 낮지만 맥락막-망막의 농도는 상대적으로 높아 테논낭하 주사시에도 임상효과를 나타내는 것으로 보여진다. 또한, 두 군 모두에서 망막-맥락막내의 TA는 4주까지 관찰이 되며 유리체에서는 유리체강내 직접 주사군에서 12주까지 그리고 테논낭하 주사군에서는 약 4주까지 TA가 관찰되었다. 그리고 TA의 농도는 테논낭하 주사군에서 비록 10배의 용량을 사용하였지만 유리체강내 주사군 보다 유리체강 내에서 2주째 약 100배 이상, 4주째 약 16배 이상 적게 검출이 되는 것으로 나타났다. 이러한 결과로 보아 테논낭하의 주사가 상대적으로 효과가 늦게 그리고 약하게 나타나는 것으로 이해가 되며 반면에 전방수 내 TA의 농도는 유리체내 TA주사 시에 더 높게 측정되어 안압 상승 등의 부작용은 더 많이 관찰되는 것으로 여겨진다.

이와 같은 사실로 미루어 보아 TA의 유리체강내 주사는 테논낭하 주사보다 임상적으로 더 효과적인 방법으로 생각되나 테논낭하 주사도 망막-맥락막 및 유리체내에서 TA가 일정농도 검출되므로 임상적인 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Ahmed I, Gokhale RD, Shah MV, Patton TF. Physicochemical determinants of drug diffusion across the conjunctiva, sclera and cornea. *J Pharm Sci* 1987;76:583-6.

- 2) McCartney HJ, Drysdale IO, Gornall AG, Basu PK. An autoradiographic study of the penetration of subconjunctivally injected hydrocortisone into the normal and inflamed rabbit eye. *Invest Ophthalmol* 1965;4:297-302.
- 3) Bakri SJ, Kaiser PK. Posterior subtenon triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;139:290-4.
- 4) Helm CJ, Holland GN. The effects of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide in patients with intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol* 1995;120:55-64.
- 5) Geroski DH, Edelhauser HF. Drug delivery for posterior segment eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:961-4.
- 6) Cardillo JA, Melo LA Jr., Costa RA, et al. Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1557-63.
- 7) Ozdek S, Bahceci UA, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Posterior subtenon and intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications* 2006;20:246-51.
- 8) Schindler RH, Chandler D, Thresher R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1982;93:415-7.
- 9) Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-7.
- 10) Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002;86:247-8.
- 11) Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003;136:384-6.
- 12) Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, et al. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001;108:765-72.
- 13) Challa JK, GilliesMC, Penfold PL, et al. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998;26:277-81.
- 14) Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;131:468-71.
- 15) Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, Panda-Jonas S. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of crystalline cortisone. *J Glaucoma* 2001;10:284-7.
- 16) Degenring RF, Jonas JB. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide as treatment for chronic uveitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:361.
- 17) Bakri SJ, Beer PM. The effect of intravitreal triamcinolone acetonide on intraocular pressure. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:386-90.
- 18) Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a

- randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004;122:336-40.
- 19) Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetate injection. *Am J Ophthalmol* 2003;136:791-6.
- 20) Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, et al. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1279-82.
- 21) Jonas JB, Sofker A, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetate as an additional tool in pars plana vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:468-73.
- 22) Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetate after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-6.
- 23) Mason JO 3rd, Somaiya MD, Singh RJ. Intravitreal concentration and clearance of triamcinolone acetate in nonvitrectomized human eyes. *Retina* 2004;24:900-4.
- 24) Pitkanen L, Ranta VP, Moilanen H, Urtti A. Permeability of retinal pigment epithelium: effects of permeant molecular weight and lipophilicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:641-6.
- 25) Ambati J, Gragoudas ES, Miller JW, et al. Transscleral delivery of bioactive protein to the choroid and retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1186-91.
- 26) Robinson MR, Lee SS, Kim H, et al. A rabbit model for assessing the ocular barriers to the transscleral delivery of triamcinolone acetate. *Exp Eye Res* 2006;82:479-87.
- 27) Kim H, Robinson MR, Lizak MJ, et al. Controlled drug release from an ocular implant: an evaluation using dynamic three-dimensional magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2722-31.
- 28) Kalina PH, Erie JC, Rosenbaum L. Biochemical quantification of triamcinolone in subconjunctival depots. *Arch Ophthalmol* 1995;113:867-9.
- 29) Tsuji A, Tamai I, Sasaki K. Intraocular penetration kinetics of prednisolone after subconjunctival injection in rabbits. *Ophthalmic Res* 1988;20:31-43.
- 30) Ranta VP, Urtti A. Transscleral drug delivery to the posterior eye: Prospects of pharmacokinetic modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2006;58:1164-81.
- 31) Chin HS, Park TS, Moon YS, Oh JH. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetate between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina* 2005;25:556-60.
- 32) 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.
- 33) Wingate RJ, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999;27:431-2.
- 34) Kang BS, Chung EY, Yun YP, et al. Inhibitory effects of anti-inflammatory drugs on interleukin-6 bioactivity. *Biol Pharm Bull* 2001;24:701-3.
- 35) Umland SP, Nahrebne DK, Razac S, et al. The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon-gamma production by cultured primary CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:511-9.
- 36) Sze PY, Iqbal Z. Glucocorticoid action on depolarization-dependent calcium influx in brain synaptosomes. *Neuroendocrinology* 1994;59:457-65.
- 37) Bandi N, Kompella UB. Budesonide reduces vascular endothelial growth factor secretion and expression in airway (Calu-1) and alveolar (A549) epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 2001;425:109-16.
- 38) Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, et al. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1155-9.

=ABSTRACT=

Ocular Concentration after Subtenon and Intravitreal Injection of Triamcinolone Acetonide in Rabbits

Yong Wook Park, M.D.¹, Jung Hoon Lim, M.D.², Jae Pil Shin, M.D.¹, Si Yeol Kim, M.D.¹

Department of Ophthalmology, Kyungpook National University College of Medicine¹, Daegu, Korea

Department of Ophthalmology, Cheil Eye Hospital², Daegu, Korea

Purpose: To improve our understanding of the pharmacokinetics of triamcinolone acetonide (TA) and TA concentration in ocular tissue, TA concentration was measured in ocular tissue after intravitreal and subtenon injection.

Methods: Fifteen rabbit eyes underwent subtenon TA injection (40 mg/1 ml), and another 15 rabbit eyes underwent intravitreal TA (4 mg/0.1 ml) injection. All eyes were enucleated at 1, 2, 4, 8, and 12 weeks after subtenon and intravitreal injection, and TA concentration in the aqueous and vitreous humor and the retina-choroid were measured by high performance liquid chromatography (HPLC).

Results: In cases of subtenon's TA injection, TA concentrations were 0 ng/ml, 136.7 ng/ml, 178.7 ng/ml, 0 ng/ml, and 0 ng/ml in the aqueous humor; 99.1 ng/ml, 125.7 ng/ml, 726.8 ng/ml, 0 ng/ml, and 0 ng/ml in the vitreous humor; 72.7 ng/ml, 304.6 ng/ml, 459.0 ng/ml, 0 ng/ml, and 0 ng/ml in the retina-choroid after 1, 2, 4, 8, and 12 weeks, respectively. In cases of intravitreal TA injection, the measured values were 0 ng/ml, 0 ng/ml, 0 ng/ml, 654.1 ng/ml, and 0 ng/ml in the aqueous humor; 28152.2 ng/ml, 13646.4 ng/ml, 11388.8 ng/ml, 10297.2 ng/ml, and 183.0 ng/ml in the vitreous humor; and 0 ng/ml, 27.9 ng/ml, 108.3 ng/ml, 0 ng/ml, and 0 ng/ml in the retina-choroid at each time point.

Conclusions: Intravitreal TA injection may be more effective for drug delivery than subtenon TA injection, but subtenon TA injection seems to be an effective and safe technique.

J Korean Ophthalmol Soc 49(2):333-339, 2008

Key Words: Intravitreal injection, Subtenon injection, Triamcinolone acetonide

Address reprint requests to **Si Yeol Kim, M.D.**

Department of Ophthalmology, Kyungpook National University Hospital

#50 Samduk-dong, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea

Tel: 82-53-420-5813, Fax: 82-53-426-6552, E-mail: kimsy@knu.ac.kr