

용량에 따른 유리체강내 트리암시놀론 주입과 베바시주맙 주입이 안압에 미치는 영향

박종서 · 하성우 · 박성배

CHA의과학대학교 분당차병원 안과학교실

목적: 유리체강내 트리암시놀론주입술과 베바시주맙주입술 후 용량에 따른 안압의 변화를 비교하였다.

대상과 방법: 유리체강내 트리암시놀론 0.1 ml를 주입받은 40명과 베바시주맙 0.05 ml 주입술 후 0.1 ml를 재주입받은 40명의 안압을 측정하였다. 트리암시놀론 0.1 ml 주입군(0.1 IVTA군), 베바시주맙 0.05 ml 주입군(0.05 IVB군), 베바시주맙 0.1 ml 주입군(0.1 IVB군) 3집단으로 나눈 후 집단 간과 집단 내에서 주입술 전, 술 후 1일, 술 후 30일의 안압을 비교하였다.

결과: 집단 내 비교에서 0.05 IVB군과 0.1 IVB군에서는 주입 전 안압에 비해 주입 후 1일 안압이 유의하게 낮았으며($P<0.001$, $P=0.035$), 주입 후 30일에는 주입 후 1일에 비해 유의하게 상승한 결과를 보였다. 0.1 IVTA군의 경우 주입 전에 비해 주입 후 30일에 안압이 유의하게 상승하였다. 집단 간 비교에서는 시술 후 1일째 0.05 IVB군이 0.1 IVTA군보다 유의한 안압 저하를 보였다.

결론: 0.05 IVB군과 0.1 IVB군은 주입술 시행 후 1일에는 안압이 낮아지고 IVTA군은 술 후 30일에 유의한 안압상승을 보였다.

〈대한안과학회지 2010;51(11):1491-1498〉

베바시주맙(bevacizumab, Avastin®, Genentech Inc., San Francisco, CA, USA)은 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor)와 결합하여 작용을 억제하는 재조합 인간화 단일클론 항체로서 본래 전이성 대장암의 보조요법으로 개발되었다.¹ 안과 영역에서 베바시주맙은 삼출성 연령관련황반변성에 대한 정맥치료용으로 연구되었지만 라니비주맙(ranibizumab, Lucentis®, Genentech Inc.)의 임상시험기간이 지연되고 고가의 비용이 소요되어 베바시주맙 유리체강내주입술(intravitreal Bevacizumab, IVB)이 연령관련황반변성의 치료에 널리 사용되게 되었다. 현재 베바시주맙의 유리체강내주입술은 증식당뇨망막병증, 신생혈관 녹내장, 황반부종과 같은 신생혈관성 또는 삼출성 안과 질환에 광범위하게 사용되고 있으며 그 사용영역이 확대되고 있다.²

트리암시놀론 아세토나이드(triamcinolone acetate)는 백색의 결정형 액체로서 유리체강내 주입 시, 수일간 잔존하여 다른 스테로이드제에 비해 지속적인 효과를 나타낸다.

유리체강내 트리암시놀론 주입술(intravitreal triamcinolone acetate, IVTA)을 시행할 경우 혈액망막장벽을 안정화시키고, 프로스타글란딘, 인터루킨 등과 같은 염증매개 물질을 억제하며 혈관투과성을 증가시키는 혈관내피성장인자를 억제하는 효과를 보인다. 이러한 이점으로 인해 유리체강내 트리암시놀론 주입술(intravitreal triamcinolone acetate, IVTA)은 포도막염, 증식당뇨망막병증, 당뇨병성 황반부종, 망막부종과 같은 신생혈관성 또는 삼출성 질환에 있어서 장기적인 스테로이드 투여가 필요할 경우 시행되고 있다.^{3,4}

베바시주맙과 트리암시놀론은 현재 유리체강 내에 주입되는 대표적인 약제이며, 유리체강내 주입에 대한 안전성을 확립하기 위해 주입 후 안압 변화에 대한 다양한 연구가 이루어져 왔다. 유리체강내 베바시주맙 주입 후 안압 변화에 대한 연구로는 대부분이 단기 경과 관찰을 통하여 주입 후 30분 이내에 안압을 측정하여 평가하였고 그 결과 IVB 이후에 유의할 만한 안압 상승이 없다는 보고들이 발표되었다.⁵⁻⁷ 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 안압 변화는 여러 연구에서 일관되게 상승되는 결과를 보였으며 특히 젊은 환자나 기존에 녹내장을 진단받은 환자 그리고 스테로이드에 의한 안압 상승을 경험했던 환자에서 그 상승 정도가 더 두드러지게 나타나는 결과들이 보고되었다.^{4,8-12}

이러한 다양한 발표들이 있었음에도 현재까지 유리체강내 베바시주맙 주입과 관련하여 주입 직후와 장기 변화에

■ 접 수 일: 2010년 4월 5일 ■ 심사통과일: 2010년 9월 27일

■ 책임저자: 박 성 배

경기도 성남시 분당구 야탑동 351
차의과학대학교 분당차병원 안과
Tel: 031-780-5330, Fax: 031-780-5333
E-mail: ophth75@hanmail.net

* 본 논문의 요지는 2009년 대한안과학회 제102회 학술대회에서 포스터로 발표되었음.

관한 연구는 있었지만 시술 전, 시술 1일, 30일 후의 안압 변화를 비교한 연구는 없었고 베바시주맵 주입과 트리암시놀론 주입 시 두 실험군의 주입용량을 동량으로 맞추어서 안압 변화를 비교한 연구 역시 보고되지 않았다. 따라서 본 연구에서는 유리체강 내 베바시주맵 주입 후 술 후 1일, 술 후 30일째 안압 변화를 알아보고, 트리암시놀론 주입 후의 변화와 비교해 보고자 하였다.

대상과 방법

2007년 1월에서 2009년 6월까지 본원 안과에 내원한 환자 중 유리체강내 트리암시놀론 주입술(intravitreal triamcinolone acetonide, IVTA)을 시행받은 환자 40명 40안과 2회 이상 베바시주맵 유리체강내 주입술(intravitreal Bevacizumab, IVB)을 시행받은 환자 40명, 40안을 대상으로 의무기록 분석을 통한 후향적인 연구를 시행하였다. IVB를 시행받은 환자 40명은 모두 첫 번째 IVB 시행 후 치료효과가 부족하거나 재발하는 등 추가적인 치료가 필요하여 2차례의 베바시주맵 주입술을 시행받았으며 첫 번째 주입술 시행 1달 뒤 두 번째 주입술을 시행받았다. 환자군은 당뇨병반부종, 연령관련황반변성, 분지망막정맥폐쇄와 중심망막정맥폐쇄에 합병된 황반부종이 있는 경우 유리체강내주입술을 시행하였으며, 18세 이상으로 골드만 압평안압계로 안압측정이 가능한 환자들을 대상으로 평가하였고 모든 환자들은 의무기록을 통해 후향적으로 조사되었다. 시술을 시행받은 환자들 중 과거 백내장수술을 제외한 다른 안과적 수술을 시행 받은 경우, 유리체강내주입술을 시행받은 경우, 녹내장이 있는 경우 등은 연구에서 제외하였다. 모든 유리체강내주입술은 동일한 술자에 의해서 시행되었다. IVTA 시행 시 triamcinolone acetonide 4.0 mg/ 0.1 ml를 주입하였으며, IVB의 경우 첫 번째 시술은 1.25 mg/ 0.05 ml를 주입하였고 두 번째 시술은 2.5 mg/0.1 ml를 주입하였으며 약효세척기간(washout period)으로 IVB 1회와 2회 주입 사이에 1개월간의 기간을 두었다. 첫 번째 주입술 후 안내수술로 인해 유리체의 액화가 촉진될 가능성이 있고, 그로 인해 두 번째 주입술 시 베바시주맵의 반감기가 단축될 수 있다는 가정 하에 두 번째 주입 시에 베바시주맵의 용량을 증량하였다.

모든 안압은 유리체강내 주입술 전과 술 후 1일째, 30일째에 골드만 압평안압계로 동일한 검사자가 5분 이상의 간격을 두고 2회 측정하였다.

유리체강내 주입술은 다음에 기술하는 과정으로 시행되었다. 모든 대상 환자를 양와위 자세로 눕힌 다음 대상안은 Proparacaine hydrochloride 0.5% (Alcaine[®], Alcon, Inc.)

로 점안마취 후 10 % povidone iodine solution으로 안검소독을 하였으며 5 % povidone iodine solution을 결막낭에 점안하여 안구 소독을 시행하였다. 개검기를 사용하여 눈을 벌린 후 30게이지 주사바늘을 사용하여 유수정체안에서는 각막윤부에서 3.5 mm 후방, 무수정체와 위수정체안에서는 각막윤부에서 3.0 mm 후방 상이측 또는 하이측 섬모체평면부를 통해 유리체강 내로 약물을 주입하였다. 시술 후 감염을 예방하기 위해 Moxifloxacin 0.5 % 점안액(Vigamox[®], Alcon, Inc.)을 하루 4회 1주일 동안 점안하였다.

통계 분석은 SPSS 10.0 (LEAD Technology Inc., Chicago, Illinois, USA)을 사용하였고 IVTA 시행군과 IVB 시행군 사이에 환자 특성을 비교하기 위해서 *t*-test와 chi-square test를 통해 분석하였다. 분석을 위해 IVB 시행군은 IVB 시행시점에 따라 초기에 베바시주맵을 1.25 mg/0.05 ml 주입한 환자군을 0.05 IVB군으로 설정하였고 1달 뒤 베바시주맵을 2.5 mg/0.1 ml 재주입한 환자군을 0.1 IVB군으로 설정하여 두 집단으로 나누었다. IVTA 시행군은 모든 대상자에게 동일한(4.0 mg/0.1 ml) 용량을 주입하였으므로 0.1 IVTA군으로 설정하였다. 0.05 IVB 군, 0.1 IVB 군, 0.1 IVTA 군 세 집단 간에 술 전, 술 후 1일, 술 후 30일째 안압을 one-way ANOVA test로 비교하였고 유의한 차이를 보일 경우 집단간의 차이를 확인하기 위해 사후 검정을 실시하였다. 그리고 각각의 집단 내에서 술 전, 술 후 1일, 술 후 30일째 안압을 측정시점에 따라 비교하기 위해 paired *t*-test를 사용하였다. 0.05 IVB군과 0.1 IVB군에서 주입술 시행 1일째 안압이 술 전에 비해 30% 이상의 하강한 결과를 보인 환자들의 특성을 그렇지 않은 환자군과 비교하였다. 통계적인 유의수준은 *p* 값 0.05 미만으로 하였다.

결 과

IVB군은(0.05 IVB군, 0.1 IVB군) 총 40명, 40안을 대상으로 시술하였다. 남자 26명, 여자 16명이었고 평균연령은 59.32 ± 13.92 세, 주입술 전 측정한 평균 안압은 14.62 ± 3.09 mmHg였다. IVTA군(0.1 IVTA군)도 총 40명, 40안을 대상으로 시행하였다. 남자 20명, 여자 20명이었고 평균연령은 59.37 ± 10.46 , 주입술 전 측정한 평균 안압은 14.47 ± 2.88 mmHg였다. 두 군 간에 성비, 평균연령, 술 전 평균 안압, 좌우안 비율에서 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 당뇨병 유무의 경우 IVB군이 11명, IVTA군이 29명으로 IVTA군에서 통계적으로 유의하게 많은 당뇨 환자의 비율을 보였다($P < 0.001$). 주입술을 시행하는 대상 질환의 경우도 두 군 간에 유의한 차이를 보여($P < 0.001$), IVB군은 연령관련황반변성이 가장 많은 비율을(42.5%)

Table 1. Demographic features

Factors	IVB group (n=40)	IVTA group (n=40)	P value
Sex			0.445
Male	24 (54.5%)	20 (50%)	
Female	16 (44.4%)	20 (50%)	
Age (year, mean \pm SD)	59.32 \pm 13.92	59.37 \pm 10.46	0.986
IOP* (mmHg)	14.62 \pm 3.09	14.47 \pm 2.88	0.823
Diabetes mellitus	11 (27.5%)	29 (72.5%)	< 0.001
Laterality			0.535
OD	20 (50%)	22 (55%)	
OS	20 (50%)	18 (45%)	
Diagnosis			< 0.001
AMD [†]	17 (42.5%)	0 (0%)	
DMR [‡]	9 (22.5%)	29 (72.5%)	
BRVO [§]	12 (30.0%)	8 (20.0%)	
CRVO	2 (5.0%)	3 (7.5%)	

*IOP = intraocular pressure; [†]AMD = age related macular degeneration; [‡]DMR = diabetic retinopathy; [§]BRVO = branch retinal vein occlusion; ^{||}CRVO = central retinal vein occlusion.

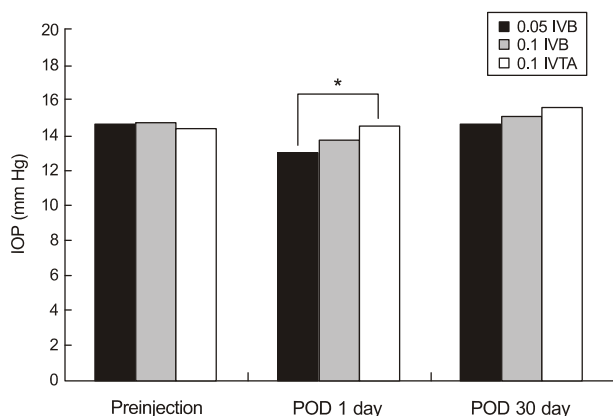


Figure 1. Comparison of intraocular pressure between groups at the same time of injection. There was significant difference between groups at POD 1 day (ANOVA; $P = 0.043$).

*Indicates a statistically significant difference between 0.05 IVB group and 0.1 IVTA group at POD 1 day (Post hoc test; $P = 0.033$).

차지하였으며 IVTA군은 당뇨병망막병증이 가장 많은 비율을 (72.5%) 차지하였다(Table 1).

시술 전, 시술 후 1일째, 시술 후 30일째에 0.05 IVB군, 0.1 IVB군, 0.1 IVTA군 세 집단의 안압을 비교한 결과 시술 전의 안압은 0.05 IVB군이 14.62 ± 3.09 mmHg, 0.1 IVB군이 14.67 ± 2.33 mmHg, 0.1 IVTA군이 14.47 ± 2.88 mmHg로 유의한 차이를 보이지 않았다. 시술 후 30일째 안압은 0.05 IVB군이 14.68 ± 2.34 mmHg, 0.1 IVB군이 15.10 ± 3.47 mmHg, 0.1 IVTA군이 15.55 ± 3.55 mmHg으로 각 집단 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 시술 후 1일째 안압은 0.05 IVB군이 12.90 ± 2.82 mmHg, 0.1 IVB군이 13.72 ± 3.24 mmHg, 0.1 IVTA군이 14.55 ± 3.05 mmHg로 세 집단에서 통계적으로 유의한 차

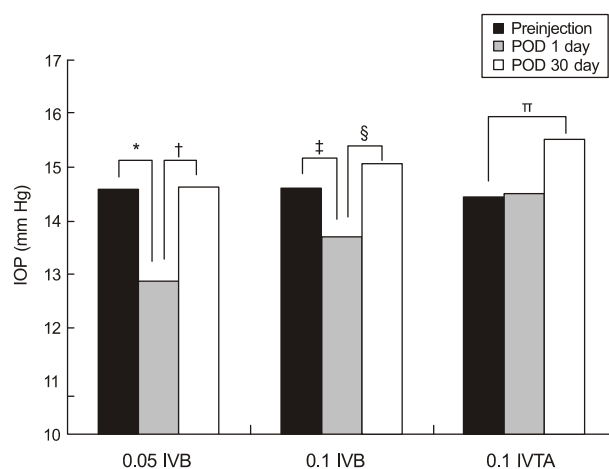


Figure 2. Comparison of intraocular pressure within groups at different time of injection. Symbols denote statistically significant difference between the two groups.

* $P < 0.001$; $^{\dagger}P < 0.001$; $^{\S}P = 0.035$; $^{\P}P = 0.008$; $^{\Pi}P = 0.01$.

이를 보였으며($P=0.043$), 사후 검정을 통해 시술 후 1일째 0.05 IVB군의 안압이 0.1 IVTA군과 비교하여 유의하게 저하($P=0.033$)되는 것을 확인하였다(Fig. 1).

각 집단 내에서 안압의 변화 양상을 관찰하기 위해 시술 전, 시술 후 1일, 시술 후 30일 시점에서 집단 내의 각각의 안압을 비교하였다. 실험 결과 0.05 IVB군에서는 시술 전 안압과 시술 후 30일째 안압은 서로 통계적 차이가 없었으나 시술 후 1일째 안압이 시술 전, 시술 후 30일과 비교하여 각각 유의하게 낮음(시술 전 vs 시술 후 1일: $P < 0.001$, 시술 후 1일 vs 시술 후 30일: $P < 0.001$) 통계적 차이를 보였다. 0.1 IVB군에서도 마찬가지로 시술 전과 비교하여 시술 후 1일째 유의한 안압 하강을 보이다가($P=0.035$) 시술 후 30일째에는 시술 전 수준으로 안압이 상승하는 양상을

Table 2. Characteristics of patients with higher IOP-lowering response patients in IVB 0.05 ml group

Factors	Higher response patients (n=11)	Other patients (n=29)	P value
Sex			0.312
Male	8 (72.7%)	16 (55.2%)	
Female	3 (27.3%)	13 (44.8%)	
Age (year, mean \pm SD)	63.09 \pm 11.64	57.89 \pm 14.62	0.254
IOP* before injection	16.45 \pm 3.07	13.93 \pm 2.85	0.030 [#]
IOP* at POD 1 day	11.27 \pm 2.19	13.51 \pm 2.81	0.014 [#]
IOP* at POD 30 day	15.18 \pm 2.40	14.48 \pm 2.32	0.418
Diabetes mellitus	2 (18.2%)	9 (31.0%)	0.471
Laterality			0.288
OD	7 (63.6%)	13 (44.8%)	
OS	4 (36.4%)	16 (55.2%)	
Diagnosis			0.808
AMD [†]	4 (36.4%)	13 (44.8%)	
DMR [‡]	2 (18.2%)	7 (24.1%)	
BRVO [§]	4 (36.4%)	8 (27.6%)	
CRVO	1 (9.1%)	1 (3.4%)	

*IOP = intraocular pressure; [†]AMD = age related macular degeneration; [‡]DMR = diabetic retinopathy; [§]BRVO = branch retinal vein occlusion; ^{||}CRVO = central retinal vein occlusion; [#]indicates statistical significance.

Table 3. Characteristics of patients with higher IOP-lowering response patients in IVB 0.1 ml group

Factors	Higher response patients (n = 9)	Other patients (n = 31)	P value
Sex			0.064
Male	8 (88.9%)	16 (48.4%)	
Female	1 (11.1%)	15 (51.6%)	
Age (year, mean \pm SD)	57.77 \pm 11.11	59.77 \pm 14.77	0.667
IOP* before injection	15.66 \pm 1.93	14.38 \pm 2.38	0.119
IOP* at POD 1 day	11.22 \pm 1.30	13.38 \pm 2.96	0.041 [#]
IOP* at POD 30 day	14.00 \pm 3.16	15.41 \pm 3.54	0.268
Diabetes mellitus	2 (22.2%)	9 (29.0%)	0.687
Laterality			0.705
OD	5 (55.6%)	15 (48.4%)	
OS	4 (44.4%)	16 (51.6%)	
Diagnosis			0.159
AMD [†]	2 (22.2%)	15 (48.4%)	
DMR [‡]	1 (11.1%)	8 (25.8%)	
BRVO [§]	5 (55.6%)	7 (22.6%)	
CRVO	1 (11.1%)	1 (3.2%)	

*IOP = intraocular pressure; [†]AMD = age related macular degeneration; [‡]DMR = diabetic retinopathy; [§]BRVO = branch retinal vein occlusion; ^{||}CRVO = central retinal vein occlusion; [#]indicates statistical significance.

보였다(시술 후 1일 vs 시술 후 30일: $P=0.008$). 0.1 IVTA군의 경우 시술 전에 비해 시술 후 1일째에는 통계학적으로 의미 있는 안압의 변화가 없었으나 시술 후 30일째에 안압이 유의하게 상승된 결과를 보였다(Fig. 2, $P=0.01$). 0.05 IVB군과 0.1 IVB군에서 IVB 시술 후 1일째 안압이 시술 전과 비교하여 30% 이상 저하된 환자군과 시술 후 1일째 안압이 시술 전과 비교하여 상승하였거나 저하되었더라도 그 정도가 30% 미만인 환자군을 나누어 서로 비교해 보았다. 0.05 IVB군 내에서는 안압 하강 반응이 높은 군(11명: 27.5%)에서 안압 하강 반응이 낮은 군에 비해 시술 전 안압이 유의하게 더 높았고($P=0.030$), 주사 후 1일째

안압은 안압 하강 반응이 높은 군에서 유의하게 더 낮았다($P=0.014$) (Table 2). 0.1 IVB군 내에서는 주사 후 1일째 안압은 안압 하강 반응이 높은 군(9명: 22.5%)에서 유의하게 더 낮았고($P=0.041$) 그 이외의 특성은 차이가 없었다(Table 3).

고 찰

1989년 처음 존재가 규명된 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor: VEGF)의 생물학적인 활동은 여러 연구를 통해 규명되어 왔다. 특히 VEGF는 내피세포

의 성장 촉진 및 생존인자의 역할을 하며 내피세포의 이동 및 유전자 발현을 유도하고 혈관의 투과도와 혈관 확장을 조절하는 역할을 한다고 알려져 있다.¹³ 이러한 생물학적인 특성으로 혈관내피성장인자는 황반부종이나 안구내 신생혈관생성의 특성을 지닌 여러 안질환의 병태생리에 중요한 역할을 하며,^{14,15} 항혈관내피성장인자 항체를 이용한 질환의 치료에도 이용되고 있다. 베바시주맵은 대표적인 항혈관내피성장인자 항체로서 유리체강내 주입 형태로 현재 활발히 사용되고 있다.

기존의 베바시주맵 안내 주입 후 안압 변화에 관한 연구는 주로 주입술 후 30분 이내의 변동에 집중되어 있다. Hollands et al⁵은 104명의 환자를 대상으로 베바시주맵 0.05 ml을 유리체강내 주입한 2분, 5분, 30분 후에 안압을 측정한 결과 주입 후 2분과 5분에 평균 안압 36.1 mmHg과 25.7 mmHg으로 일시적인 안압의 상승이 나타났지만 대부분의 환자에서 30분 이내에 25 mmHg 이내의 안전범위로 안압이 회복된다고 보고하였다. Falkenstein et al⁶은 베바시주맵 0.05 ml 유리체강내주입술을 70명의 환자를 대상으로 시행 3분, 10분, 15분 후의 안압을 측정한 결과 3분 후 36.27 ± 5.1 mmHg으로 증가하고 10분 후 24.56 ± 5.9 mmHg으로 감소하였으며 15분 후에는 모든 환자가 30 mmHg 이하로 감소하였다고 보고하였다. 이와 같이 여러 연구들을 통하여 베바시주맵을 유리체강내에 주입하였을 경우 단기간 경과 관찰 시 안압의 급상승이 일어나고 특별한 처치없이 대부분 안압이 호전된다는 사실은 널리 알려져 있다. 이러한 주입 직후에 일어나는 단기간의 안압 변동은 일반적으로 안내 용적의 증가에 따른 것으로 생각되어지고 있다.⁶

단기 안압 변동 이외에도 베바시주맵 주입 후 장기 경과 관찰 시 안압 상승이 일어난 증례보고도 있다. Kahook et al¹⁶은 베바시주맵 주입 후 최장 1년에 걸쳐 경과 관찰하여 25 mmHg에서 42 mmHg에 이르는 안압 상승을 보인 6례를 보고하였다. 저자들은 베바시주맵은 안내 주입 후 유리체 내에서 천천히 분해되어 전방으로 확산되므로 섬유주에 침착되어 방수유출을 저해할 수 있고, 또한 염증을 유발하는 Fc 부분을 지닌 분자량이 큰 항체이므로 방수유출에 대한 저항을 높일 수 있다는 점에서 베바시주맵 주입 후 안압 상승의 원인을 설명하였다.

본 연구에서 베바시주맵 주입 후 안압 변화는 0.05 IVB 군과 0.1 IVB군 모두에서 주입 후 1일째 안압이 유의하게 감소하고 주입 1개월 후에 다시 주입 전 수준으로 회복되었다. 이러한 베바시주맵 주입 후의 일시적인 안압 하강은 이전에 보고된 바 없는 현상으로 여러가지 측면에서 추측해볼 수 있다. 첫째는 베바시주맵이 혈관의 투과도와 혈관 확

장을 조절하는 역할을 하는 혈관내피성장인자(VEGF) 억제하는 항체로 작용한다는 점이다. 이러한 베바시주맵이 유리체 내로 주입되면 섬모체 돌기의 모세 혈관투과도가 저하될 가능성이 있으며 그로 인하여 방수 생성이 억제되고 일시적으로 안압 하강이 발생할 수 있게 된다. 본 연구에 따르면 베바시주맵 주입 후 시술 1일째 전반적인 안구내 용적이 증가했음에도 불구하고 0.05 IVB군에서는 11안(27.5%)에서 0.1IVB군에서는 9안(22.5%)에서 안압이 시술 전과 비교하여 30% 이상 감소하였다는 점은 이러한 사실을 반증한다고 할 수 있을 것이다.

둘째로는 베바시주맵이 일산화질소(nitric oxide, NO)의 생성에 미치는 영향을 고려해 보아야 한다. 일반적으로 섬유주를 통한 방수유출을 조절함에 있어 일산화질소(nitric oxide, NO)가¹⁷⁻²⁰ 중요한 역할을 하며 녹내장이 있는 경우에는 NO합성효소의 활성이 감소되어 있는 것으로 알려져 있다.²¹⁻²⁴

여러 연구들을 통하여 혈관생성을 촉진하는 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 작용기전에 일산화질소(nitric oxide, NO)가 관여하는 것으로 알려져 있으며,^{25,26} 이를 억제하는 재조합 인간화 단클론 항체인 베바시주맵(bevacizumab)을 유리체강 내에 주입하였을 경우 NO의 생성을 저하시켜 신생혈관을 억제하고 혈관 투과성을 저하시킬 수 있다고 보고되어 있다.²⁷⁻³⁰

그렇지만 Kim and Kim³¹은 배양한 인체 섬유주세포에서 저농도의 베바시주맵(0.5 mg/ml이하)은 섬유주세포의 생존에 유의한 영향을 미치지 않고 NO (nitric oxide)의 생성을 저하시켜 생리적인 약리작용을 나타내지만 고농도의 베바시주맵(1.0 mg/ml이상)은 NO (nitric oxide)의 생성을 급격히 증가시킨다고 보고하였다. 본 연구에서는 베바시주맵 주입 후 일시적으로 고농도 베바시주맵에 섬유주 세포가 노출되어 NO 생성이 증가되었고, NO의 영향으로 섬유주와 섬모체근이 이완되어 안압이 일시적으로 하강하였던 것으로 추측된다. Kim and Kim³¹의 연구에 의하면 고농도의 베바시주맵(1.0 mg/ml이상)일 경우 NO가 증가하게 되므로 이러한 일시적 안압 하강은 저자들이 주입한 베바시주맵(1.25 mg/0.05 ml, 2.5 mg/0.1 ml)이 유리체강 내에 완전히 분포되기 이전에 높은 농도를 가진 희석되기 전의 덩어리 상태에서 섬유주와 접촉하게 되므로 일어나는 현상으로 보인다. Krohne et al³²은 30안을 대상으로 베바시주맵 1.5 mg을 유리체강 내 주입하였고 시술 1일째 방수 내에서 베바시주맵의 농도가 33.3 µg/ml (16.6-42.5 µg/ml)로 유지되는 것을 확인하였다. 이러한 연구 결과는 베바시주맵 시술 후 NO 분비증가가 정상적인 베바시주맵 분포과정이 아닌 희석되기 전의 덩어리 상태에서 섬유주와 접촉

하게 되었다는 추측을 반증하고 있다.

마지막으로 베바시주맵이 섬유주세포의 대사와 기능을 저하시키고 방수유출 경로에서 섬유 조직의 생성을 억제할 수 있다는 점과 연관시켜 안압의 저하를 생각해 볼 수 있다. 섬유주 세포 중 섬유주 내피세포는 섬유주 피질층의 기저 막위에 단일층으로 배열되어 섬유주를 둘러싸고 있는 부분으로 여러 가지 세포외물질과 아교원섬유를 생성한다.^{33,34} 이때 생성되는 세포외물질은 단백질을 구성하는 여러 가지 물질로서 무수한 빈 틈들이 존재하여 스폰지 같은 통로를 만들고 있어 방수유출에 저항을 보이는 부분이다. 이러한 세포외물질들의 통로가 막히거나 세포외물질 자체가 과도하게 쌓이면 방수유출의 저항이 증가하기 때문에 세포외물질의 지속적 교체는 방수유출에 중요한 역할을 한다.^{35,36} Kahook et al³⁷은 배양한 인체 섬유주 세포에서 고농도의 베바시주맵(4.0 mg/ml 이상)은 섬유주 세포의 대사와 기능을 저하시킨다고 보고하였다. 섬유주 세포의 지속적 기능저하는 방수유출에 악영향을 줄 수 있으나 세포외물질의 생성억제는 세포외물질의 축적을 억제하고 방수유출의 저항을 일시적으로 저하시킬 가능성이 있을 것으로 생각된다. 이러한 일시적 안압 하강 역시 저자들이 주입한 베바시주맵(1.25 mg/0.05 ml, 2.5 mg/0.1 ml)이 유리체강 내에 완전히 분포되기 이전에 높은 농도를 가진 희석되기 전의 덩어리 상태에서 섬유주와 접촉해야 가능한 농도이므로 정상적인 베바시주맵 분포과정이 아닌 희석되기 전의 덩어리 상태에서 섬유주와 접촉하게 되었다는 추측을 반증하고 있다.

또한 베바시주맵의 섬유화 억제 기전이 섬유주 사이의 섬유조직에 영향을 줄 경우 마찬가지로 방수 유출의 저항이 줄어들 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 IVTA 시행 후의 안압은 1일째에는 변화가 없었지만 30일째에는 유의한 상승 소견을 보였다. IVTA군의 모든 환자들은 술 전 안압이 21 mmHg 이하였으며 술 후 30일째에 21 mmHg 이상의 안압을 보인 환자는 6명(15%)이었다. IVTA 시행 후 안압 상승에 대해 연구한 Özkiris and Erkilic⁸ (21%)와, Yang(24%) et al³⁸은 본 연구와 유사한 결과를 발표하였다. IVTA 시행 후 안압 상승의 시기는 술 후 1주에서 3개월 사이이며,^{9,39} 술 후 8~9개월에 대다수의 환자에서 안압이 술 전 수준으로 회복된다고 알려져 있다.^{9,40} 본 연구에서는 술 후 30일에 통계적으로 유의한 안압 상승을 보였지만 안압 측정의 시기가 술 후 1일과 30일로 한정되어 있어 정확한 안압 상승의 시기를 예측하는 데에는 무리가 있었다.

IVTA 시행 후 안압의 상승은 이미 여러 차례 보고된 바 있다. 유리체강내주입술이 시행되는 여러 안과적 질환에서 베바시주맵과 트리암시놀론이 병용되고 있어 술자의 판단

에 따라 두 약물의 사용이 결정되고 있다. 본 연구에서 이미 안압에 대한 영향이 잘 알려진 IVTA 시행군을 연구에 포함한 이유는 유사한 치료효과를 보이는 베바시주맵과 트리암시놀론 두 약제가 주입 후 24시간경에 안압에 미치는 영향을 비교하고자 함이었다.

본 연구는 서로 다른 주입용량의 베바시주맵과 트리암시놀론을 유리체에 주입한 후 1달까지 안압을 관찰한 유일한 연구라는 데에서 여러 가지 의미를 부여할 수 있으나 그럼에도 많은 제한점을 가지고 있다. 첫 번째로 각각의 군이 40명으로 집단의 수가 적은 점을 들 수 있다. 또한 0.05 IVB군과 0.1 IVB군은 같은 환자군에서 베바시주맵을 두 차례 시행하였고 두 번의 주입 간에 시간 간격은 1개월로 베바시주맵의 약효 세척 단계(washout phase)를 감안하여 설정되었지만, 처음 시행한 베바시주맵 주입이 안내 구조에 변화를 일으켜 두 번째 베바시주맵 주입 후의 안압 변화에 영향을 미칠 수 있음은 고려되지 않았다. Kim and Kim³¹은 인간 섬유주 세포를 배양하여 고농도의 베바시주맵에 노출시켰을 때 섬유주 세포에 손상이 일어난다고 보고하였으며 본 연구에서 비록 통계적으로 유의하진 않지만 0.1 IVB군이 0.05 IVB군에 비해 모든 안압 측정 시점에서 평균이 안압이 높다는 점 또한 베바시주맵의 장기적인 영향을 시사한다고 생각된다.

마지막으로 시술 후 1일째 IVB군에서 안압의 저하가 일어나는 원인을 배양된 섬유주 세포조직의 반응에 의존하였다는 점이다.

본 연구에서는 베바시주맵 주입 후 1일에 술 전에 비해 안압이 낮아지는 경향을 보이며 술 후 30일에 술 전 수준으로 돌아오는 것을 확인하였다. 또한 트리암시놀론 주입 후에는 술 후 30일의 안압이 술 전과 비교하여 높아지는 경향을 보였다. 베바시주맵 주입 후 1일째에 안압 하강 소견은 지금까지 보고된 바 없는 것으로 앞으로 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bavituzumab combination therapy. *Oncology* 2005;69:25-33.
- 2) Gunther JB, Altaweel MM. Bevacizumab (Avastin) for the treatment of ocular disease. *Surv Ophthalmol* 2009;54:372-400.
- 3) Kim TH, Moon YS, Chin HS. Change of residual period and clearance rate of intravitreal triamcinolone according to initial injection dosage. *J Korean Ophthalmol Soc* 2005;46:1569-74.
- 4) Jermak CM, Dellacroce JT, Heffez J, Peyman GA. Triamcinolone acetonide in ocular therapeutics. *Surv Ophthalmol* 2007;52:503-22.
- 5) Hollands H, Wong J, Bruen R, et al. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Can J*

- Ophthalmol 2007;42:807-11.
- 6) Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (avastin). *Retina* 2007;27:1044-7.
- 7) Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA, et al. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye* 2009;23:181-5.
- 8) Özkiris A, Erkilic K. Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Can J Ophthalmol* 2005;40:63-8.
- 9) Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003;87:24-7.
- 10) Oh MJ, Choi KR, Lee SY, Lee JH. Clinical manifestation of intraocular pressure elevation after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:1575-82.
- 11) Lee JM, Kim SJ, Yi KY, Kim HK. Intraocular pressure change after secondary intravitreal triamcinolone acetonide injection. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:97-102.
- 12) Park HY, Yi KY, Kim HK. Intravitreal pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:122-7.
- 13) Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18:4-25.
- 14) Adamis AP, Aiello LP, D'Amato RA. Angiogenesis and ophthalmic disease. *Angiogenesis* 1999;3:9-14.
- 15) Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25:111-8.
- 16) Kahook MY, Kimura AE, Wong LJ, et al. Sustained elevation in intraocular pressure associated with intravitreal bevacizumab injections. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40:293-5.
- 17) Wiederholt M. Direct involvement of trabecular meshwork in the regulation of aqueous humor outflow. *Curr Opin Ophthalmol* 1998;9:46-9.
- 18) Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42.
- 19) Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. *Annu Rev Biochem* 1994;63:175-95.
- 20) Brüne B, Knethen A, Sandau KB. Nitric oxide and its role in apoptosis. *Eur J Pharmacol* 1998;351:261-72.
- 21) Schuman JS, Erickson K, Nathanson JA. Nitrovasodilator effects on intraocular pressure and ocular facility in monkeys. *Exp Eye Res* 1994;58:99-105.
- 22) Wang RF, Podos SM. Effect of the topical application of nitroglycerin on intraocular pressure in normal and glaucomatous monkeys. *Exp Eye Res* 1995;60:337-9.
- 23) Nathanson JA, McKee M. Alteration of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1774-84.
- 24) Matsuo T. Basic nitric oxide production is enhanced by hydraulic pressure in cultured human trabecular cells. *Br J Ophthalmol* 2000;84:631-5.
- 25) Bouloumie A, Schini-Kerth VB, Busse R. Vascular endothelial growth factor up-regulates nitric oxide synthase expression in endothelial cells. *Cardiovasc Res* 1999;41:773-80.
- 26) Dulak J, Jozkowicz A, Dembinska-Kiec A, et al. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor by rat vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:659-66.
- 27) Wiederholt M, Sturm A, Lepple-Wienhues A. Relaxation of trabecular meshwork and ciliary muscle by release of nitric oxide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2515-20.
- 28) Spitzer MS, Yoeruek E, Sierra A, et al. Comparative antiproliferative and cytotoxic profile of bevacizumab (Avastin), pegaptanib (macugen) and ranibizumab (Lucentis) on different ocular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1837-42.
- 29) Iriyama A, Chen Y-N, Tamaki Y, Yanagi Y. Effect of anti-VEGF on retinal ganglion cells in rats. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1230-3.
- 30) Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Am J Ophthalmol* 2007;114:855-9.
- 31) Kim SH, Kim JW. Effect of bevacizumab on survival and production of nitric oxide in trabecular meshwork cells. *Ophthalmology* 2009;50:1404-8.
- 32) Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146:508-12.
- 33) Jones RF, Maurice DM. New method of measuring the rate of aqueous flow in man with fluorescein. *Exp Eye Res* 1966;5:208-10.
- 34) Polansky JR, Alvarado JA. Cellular mechanisms influencing the aqueous humor outflow pathway. *Ophthalmology* 1987;94:851-3.
- 35) Parshley DE, Bradley JBM, Samples JR, et al. Early changes in matrix metalloproteinases and inhibitors after in vitro laser treatment to the trabecular meshwork. *Curr Eye Res* 1995;14:537-44.
- 36) Parshley DE, Bradley JBM, Fisk A, et al. Laser trabeculoplasty induced stromelysin expression by trabecular juxtacanalicular cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:795-804.
- 37) Kahook MY, Ammar DA. In vitro effects of antivascular endothelial growth factors on cultured human trabecular meshwork cells. *J Glaucoma* 2010;19:437-41.
- 38) Yang YH, Kim KR, Yang SW, Yim HB. The effect of intravitreal triamcinolone acetonide on intraocular pressure. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:1081-5.
- 39) Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 2005;112:593-8.
- 40) Rhee DJ, Peck RE, Belmont J, et al. Intraocular pressure alterations following intravitreal triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:999-1003.

=ABSTRACT=

The Effect of Intravitreal Triamcinolone Acetonide and Bevacizumab Injection on Intraocular Pressure

Jong-seo Park, MD, Sung-Woo Ha, MD, Seong-Bae Park, MD

Department of Ophthalmology, CHA University, CHA Bundang medical center, Seongnam, Korea

Purpose: To compare intraocular pressure (IOP) changes after intravitreal triamcinolone acetonide versus bevacizumab injection.

Methods: IOP was measured in 40 patients who received an intravitreal injection of 0.1 ml triamcinolone and 40 patients who received 2 consecutive intravitreal injections of bevacizumab (0.05 ml and 0.1 ml). Patients were divided into three groups : 0.1 ml triamcinolone group (0.1 IVTA group), 0.05 ml bevacizumab group (0.05 IVB group), and 0.1 ml bevacizumab group (0.1 IVB group). IOPs were compared within groups at different time points (before, 1 day after, and 30 days after the injection) and between groups at the same time points.

Results: In the 0.05 IVB and 0.1 IVB groups, IOP at 1 day after injection was significantly lower than before injection ($P < 0.01$, $P = 0.03$), and IOP at 30 days after injection was significantly higher than IOP at 1 day after injection ($P < 0.01$, $P < 0.01$). In the 0.1 IVTA group, IOP at 30 days after injection was significantly higher than before injection ($P = 0.01$). Between groups, IOP at 1 day after injection in the 0.05 IVB group was significantly lower than IOP in the 0.1 IVTA group ($P = 0.03$).

Conclusions: IOP was decreased at 1 day after intravitreal bevacizumab injection, whereas in intravitreal triamcinolone acetonide IOP elevation persisted after 1 month.

J Korean Ophthalmol Soc 2010;51(11):1491-1498

Key Words: Bevacizumab, Intraocular pressure, Triamcinolone acetonide

Address reprint requests to **Seong-Bae Park, MD**

Department of Ophthalmology, Bundang CHA Medical Center

351 Yatap-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea

Tel: 82-31-780-5330, Fax: 82-31-780-5333, E-mail: ophth75@hanmail.net