

유리체강 내 베바시주맙, 트리암시놀론 및 혼합약제 주입 후 장기간 안압변동 관찰

신용운 · 조희운 · 이윤정 · 성민철

한양대학교 의과대학 안과학교실

목적: 베바시주맙과 트리암시놀론 그리고 두 약제의 혼합제제를 유리체강 내 투여 후 발생한 안압상승의 발생빈도 및 발생시기에 대해 알아보고자 한다.

대상과 방법: 원인 질환에 관계없이 주사 약제에 따라 베바시주맙군(A군 166안), 트리암시놀론군(B군 85안), 혼합 주사군(C군 80안) 세 군으로 나누어 유리체강 내 주사 30분 전, 주사 후 1일, 7일, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 1년째에 안압을 측정하였다. 각 시기에 측정된 안압을 주사 전과 비교하고 세 군 사이의 안압 차이와 안압상승과 관련된 인자 등을 통계적으로 분석하였다.

결과: 총 259명의 환자를 대상으로 하였고 A군 25안(15%), B군 34안(40%), C군 40안(50%)에서 추적기간 중 5 mmHg 이상의 안압상승이 관찰되었다. A군 안압평균 값은 시술 전과 비교 시 전 기간 의미 있는 차이가 관찰되지 않았으나 B군은 주사 후 두 달까지, C군은 주사 후 세 달째까지 안압상승이 보였다. A군에서는 녹내장 과거력이 있는 환자에서 안압상승 빈도가 높았다.

결론: 주사 종류에 따라 안압상승이 나타나는 빈도와 시기가 달랐다. 주사 후 약제 종류에 따라 적절한 안압상승에 대한 추적관찰이 필요할 것으로 생각한다.

〈대한안과학회지 2011;52(5):574-581〉

유리체강 내 약물 주사요법은 다양한 망막 및 유리체, 포도막 질환의 치료에 있어 보편적으로 시행되고 있으며 대상질환의 범위도 넓어지고 있다. 현재 대표적으로 사용되는 약물은 트리암시놀론과 베바시주맙, 라니비주맙 등이 있고 최근에는 망막질환의 치료에 있어 서로 다른 기전을 갖는 베바시주맙과 트리암시놀론을 동시에 주입하여 단독치료와 비교하여 효과가 있다는 보고가 있어 일부 난치성 망막질환에 사용되고 있기도 하다.¹⁻⁵ 유리체강 내 트리암시놀론 주사(intravitreal Triamcinolone injection, IVTA)는 항염증작용, 신생혈관 억제, 황반부종 개선 등의 효과가 알려져 당뇨망막병증, 망막혈관폐쇄 등에 의한 황반부종의 치료, 노인성 황반변성에 의한 맥락막신생혈관, 후부 포도막염 등의 치료법으로 보편적으로 사용되고 있으며 시술 합병증에 대해서도 널리 알려져 있다.⁶⁻⁹ 대표적인 유리체강 내 트리암시놀론 주사요법의 합병증으로는 백내장, 안내염, 망막박

리, 맥락막 출혈 등이 있으나 가장 흔하게 발생하는 문제는 안압상승이다. 안압은 주사 직후 유리체강 부피 증가에 의한 일시적인 안압상승이 나타날 수 있으며 1-2개월 후 스테로이드에 의한 개방각 녹내장이 발생하여 이차적인 상승이 나타날 수 있다.¹⁰⁻¹⁶ 최대 2년간 안압변동을 관찰한 보고에 의하면 트리암시놀론 주사 1년 후에도 안압상승이 나타날 수 있다고 한다.¹⁵ 베바시주맙은 항혈관신생인자 항체로 트리암시놀론과 비슷한 망막질환 적응증을 가지고 있다. 유리체강 내 베바시주맙 주사(intravitreal Bevacizumab injection, IVB) 후 단기적으로 일시적인 안압상승을 일으킬 수 있으나 빈도가 낮으며 트리암시놀론과 달리 이차적인 안압상승은 나타나지 않으나 6개월 이상 안압변화를 관찰한 국내 보고는 없었다.^{16,17} 본 저자들은 베바시주맙과 트리암시놀론, 그리고 두 약제의 혼합제제를 유리체강 내 주사한 후 6개월 이상 장기간 안압변화를 관찰하고 안압상승 발생빈도 및 발생시기에 대해 알아보았다.

■ 접수 일: 2010년 8월 3일 ■ 심사통과일: 2010년 10월 28일
■ 게재허가일: 2011년 3월 10일

■ 책임저자 성 민 철

경기도 구리시 교문동 249-1
한양대학교구리병원 안과
Tel: 031-560-2350, Fax: 031-564-9479
E-mail: goddns76@hanmail.net

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

대상과 방법

본 연구는 2007년 12월부터 2008년 12월까지 본원 안과에서 유리체강 내 주사 치료를 받은 환자 중 최소 6개월 이상 추적관찰이 가능했던 259명 331안을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 의무기록을 토대로 환자들을 원인질

환에 관계없이 시행 받은 주사 약제에 따라 베바시주맵 단독 주사군(A군), 트리암시놀론 단독 주사군(B군), 베바시주맵 및 트리암시놀론 동시 주사군(C군)의 세 군으로 분류하였다. 시술 전 모든 환자에게 시력 및 안압측정, 세극등 현미경 검사, 안저 검사 등을 시행하였다. 시술 전 안압이 21 mmHg 이상, 유리체 절제술을 받은 과거력, 신생혈관 녹내장이 있는 환자들은 연구에서 제외시켰다. 이전에 유리체강 내 주사를 맞은 과거력이 있는 환자의 경우 1년 이내에 1회의 주사 과거력이 있는 경우만 연구 대상에 포함시켰다. 모든 유리체강 내 주사는 일인 술자에 의해 시행되었으며 수술방에서 점안마취제(Alcaine[®], Alcon Laboratories, Hünenberg, Switzerland)로 점안마취 후 5% 희석한 포비돈 용액으로 안검연과 결막낭을 세척한 후, 안구 주위 피부를 소독하였다. 눈 주변에 소독포를 덮고 개검기로 눈을 벌린 뒤 점안 마취제와 점안 항생제를 점안하였다. 1 ml 튜버쿨린 주사기에 30게이지 바늘을 낀 후 베바시주맵은 각막 윤부 3.0-3.5 mm 후방 상외측 공막을 천자하여 주사하였고 트리암시놀론과 혼합약제의 경우는 각막 윤부 3.0-3.5 mm 후방 하외측 공막을 천자하여 주사하였다. A군에게는 베바시주맵(Avastin[®], Genentech, Inc, South San Francisco, California, USA) 0.05 ml (1.25 mg), B군에게는 트리암시놀론(트리암, 신평제약, 서울, 한국) 0.1 ml (4 mg)을 주사하였고 C군에게는 각 약제를 0.05 ml씩 혼합하여 0.1 ml를 주입하였다. 모든 경우에서 전방천자는 시행하지 않았다. 주입 후에는 천자부위 누출을 최소화하기 위해 면봉으로 막으면서 주사바늘을 뺐다. 유리체강 내 약제 주사 30분 전, 주사 후 1일, 7일, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 1년째 방문 시 안압을 비접촉 안압계(Nidek NT-2000, Gamagori, Japan)를 이용하여 2회 측정하여 평균 내었다. 주사 전 예방적 점

안 안압 하강제는 사용하지 않았다. 본 연구에서는 비접촉 안압계로 주사 전 안압보다 5 mmHg 이상 안압상승을 보이는 경우 안압상승이 시작되는 시기로 보았다.

추적관찰 기간 동안 측정된 안압을 주사 전 안압과 비교하였고, 세 군 사이 안압차이 및 각 군별로 안압상승이 시작된 시기에 대해서도 통계적으로 분석하였다. 안압상승과 관련된 인자(녹내장 과거력, 이전 주사 과거력, 수정체 상태) 간의 상관관계에 대해서도 분석하였다. 각 군별로 시기별 안압과 주사 전 안압비교를 위해 Paired *t*-test를, 시기별 각 군 간 안압평균 비교를 위해 ANOVA 검정을, 안압상승에 관여한 인자를 분석하기 위해 카이제곱 검정을 사용하였다. SPSS 17.0을 이용하였고 유의검정 수준은 0.05로 하였다.

결 과

총 259명 331안을 대상으로 연구를 진행하였고 A군은 166안, B군은 85안, C군은 80안이었으며 증식성 당뇨망막병증 138안, 황반부종을 동반한 비증식성 당뇨망막병증 86안, 망막정맥폐쇄 60안, 노인성 황반변성 37안, 중심성 맥락막망막병증을 포함하는 기타 망막질환 10안이 포함되었다. 평균 추적관찰 기간은 A군 197.8일, B군 221.4일, C군 210.4일이었고 환자들의 평균나이는 A군 59.46 ± 12.36세, B군 61.2 ± 11.29세, C군 58.90 ± 10.60세로 각 군 간 통계적 차이는 없었다(*p*=0.405). 우수정체안과 인공수정체 안의 비는 A군 96:70, B군 52:33, C군 58:22였으며 시술 전 녹내장 과거력이 있는 비율은 A군 6% (10안), B군 2.4% (2안), C군 8.8% (7안)이었다. 시술 전에 유리체강 내 주사를 맞은 경우는 A군 16.8% (28안), B군 35.3%

Table 1. Clinical characteristics of the eyes enrolled in the current study

	Bevacizumab (A)	Triamcinolone (B)	Bevacizumab + Triamcinolone (C)	<i>p</i> -value
Number of eyes	166	85	80	
Age (mean ± SD, yr)	59.46 ± 12.36	61.2 ± 11.29	58.90 ± 10.60	0.405 [†]
Mean follow up (day)	197.80	221.41	210.38	0.071 [†]
1 year follow up* (n)	75	38	30	0.496 [‡]
Lens (phakic : pseudophakic)	96:70	52:33	59:21	0.098 [‡]
Past injection history (n)	28 (16.8%)	30 (35.3%)	26 (32.5%)	0.002 [‡]
History of glaucoma (n)	10 (6%)	2 (2.4%)	7 (8.8%)	0.205 [‡]
Diagnosis				
PDR	86 (51.5%)	16 (18.8%)	36 (45%)	0.003 [‡]
NPDR with ME	26 (15.6%)	39 (45.9%)	21 (26.3%)	0.001 [‡]
RVO with ME	13 (7.8%)	25 (29.4%)	22 (27.5%)	0.000 [‡]
ARMD	32 (19.23%)	4 (4.71%)	1 (1.3%)	0.000 [‡]
Others	9 (5.42%)	1 (1.18%)	0 (0%)	0.041 [‡]

DR = proliferative diabetic retinopathy; NPDR = non-proliferative diabetic retinopathy; ME = macular edema; RVO = retinal vein occlusion; ARMD = age-related macular degeneration.

*The number of eyes followed up for one year; [†]ANOVA test; [‡]Chi-square test.

(30안), C군 32.5% (26안)였다(Table 1). 각 군에 속한 질환들의 비율은 A와 C군이 증식성당뇨망막병증이 가장 많았고 B군은 황반부종을 동반한 비증식성당뇨망막병증이 가장 많았다(Table 1). 시술 직전 안압은 세 군간 통계적 차이가 없었다($p=0.543$). 각 기간별 A군의 안압평균 값은 시술 전 안압과 비교하여 전 기간 통계적으로 의미 있는 상승을 보이지 않았다($p>0.05$, paired t -test). B군은 시술 후 1일째 안압은 16.41 mmHg ($p=0.013$), 7일째 안압은 16.62 mmHg ($p=0.008$), 30일째 안압은 16.97 mmHg ($p=0.002$), 60일째 안압은 16.67 mmHg ($p=0.020$)로 주사 후 두 달까지의 안압이 시술 전 안압과 비교하여 통계적으로 의미 있는 상승을 보였다. 반면 시술 후 90일 이후에는 시술 전과 비교하여 의미 있는 안압차이를 보이지 않았으며 안압이 약간 감소하는 추세를 보였다. C군은 시술 후 7일째 15.82 mmHg ($p=0.049$), 30일째 16.88 mmHg ($p=0.005$), 60일째 16.39 mmHg (0.024), 90일째 17.48 mmHg ($p=0.006$)로 주사 후 3개월까지 평균안압이 시술 전 안압과 비교하여 통계적으로 의미 있는 상승을 보였으나($p<0.05$) 그 후에는 의미 있는 상승을 보이지 않았다(Table 2, Fig. 1).

5 mmHg 이상 안압상승을 보이는 환자들만을 따로 분석해 보면 A군은 25명(15%), B군은 34명(40%), C군은 40명(50%)이었다. 안압상승이 시작된 기간을 분석해 보면 A군은 시술 후 한 달 이내에 대부분 안압상승이 시작하였고(60%), B군은 같은 기간에 61.76%에서 안압상승이 시작되었지만 술 후 60일, 90일째에도 각각 17.65%, 20.59%의 빈도로 안압상승 시작이 나타났다. C군의 경우 시술 초기 술 후 7일 이내에는 25%의 빈도로 안압상승이 시작되었고 술 후 한 달 이내에 47.5%, 60일, 90일째에는 각각 27.5%, 20%의 빈도로 안압상승 시작이 나타났다. B군과 C군은 전 기간에 걸쳐 안압상승 시작의 빈도가 통계적인 차

이가 없었고($p>0.05$, χ^2 -test), A군과 B군, A군과 C군 사이에는 시술 후 7일부터 90일까지의 기간까지 통계적으로 의미 있게 A군에 비해 B군과 C군의 안압상승 시작 빈도가 높았다($p<0.05$, χ^2 -test). 안압상승 환자들의 각 기간별 평균 안압은 전체관찰 기간 동안 세 군 사이에 통계적 차이를 보이지 않았으나($p>0.05$) 각 군별 평균 안압상승 값은 세 군간 통계적 차이가 있었다($p=0.022$)(Table 3, Fig. 2).

안압상승이 5 mmHg 이상 있었던 눈들과 그렇지 않은 눈들을 비교하여 안압상승 요인을 분석해 보았다. 술 전 안압은 안압상승 환자들이 정상안압 환자들에 비해 B군에서 통계적으로 의미 있게 낮았다($p=0.040$). 백내장 수술 여부는 모든 군에서 안압상승 환자와 정상안압 환자들 간에 차이가 없었다. 시술 전 배바시주막이나 트리암시놀론을 맞은 비율은 안압상승 환자와 정상안압 환자들 사이에 통계적 차이를 보이지 않았다. 다른 군과 달리 A군에서는 안압상

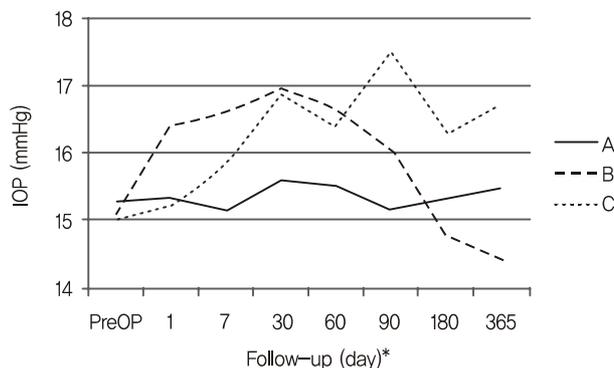


Figure 1. The change of mean intraocular pressure (IOP) during follow up period. Note that the mean IOP of group B increased during post injection 7 to 60 days. The mean IOP of group C increased during post injection 30 to 90 days. The mean IOP of Group A showed no statistically significant change. Group A: Bevacizumab, Group B: Triamcinolone, Group C: Bevacizumab + Triamcinolone. *Post injection days.

Table 2. Intraocular pressure of each group during follow-up period

Follow up (day)	A		B		C		p -value*
	Mean IOP \pm SD (mmHg)	p -value†	Mean IOP \pm SD (mmHg)	p -value†	Mean IOP \pm SD (mmHg)	p -value†	
PreOP	15.28 \pm 3.10		15.09 \pm 3.18		15.01 \pm 1.98		0.543
1	15.33 \pm 3.43	0.393	16.41 \pm 3.32	0.013	15.23 \pm 3.15	0.422	0.265
7	15.15 \pm 3.26	0.146	16.62 \pm 4.11	0.008	15.82 \pm 4.00	0.049	0.030
30	15.62 \pm 3.96	0.189	16.97 \pm 4.10	0.002	16.88 \pm 5.98	0.005	0.091
60	15.53 \pm 3.19	0.666	16.67 \pm 4.82	0.020	16.39 \pm 4.99	0.024	0.328
90	15.16 \pm 3.56	0.240	16.09 \pm 4.50	0.128	17.48 \pm 7.32	0.006	0.026
180	15.36 \pm 3.45	0.454	14.81 \pm 4.16	0.287	16.30 \pm 5.37	0.056	0.175
365	15.49 \pm 3.14	0.659	14.45 \pm 3.90	0.335	16.73 \pm 5.81	0.097	0.053

A = Bevacizumab group; B = Triamcinolone group; C = Bevacizumab + Triamcinolone group; preOP = 30 minutes before injection; IOP = intraocular pressure; IIOOP = increased intraocular pressure.

*Statistical difference among three groups in each follow up day by ANOVA test; †Statistical difference of intraocular pressure between preinjection and each follow up day by independent t -test.

Table 3. The mean IOP of eyes with increased IOP of more than 5 mmHg during follow up in each group

Follow up (day)	A (n = 25)		B (n = 34)		C (n = 40)		p-value*
	Mean IOP ± SD (mmHg)	N. of onset	Mean IOP ± SD (mmHg)	N. of onset	Mean IOP ± SD (mmHg)	N. of onset	
PreOP	14.44 ± 3.07		14.18 ± 3.08		15.00 ± 1.90		0.406
1	16.36 ± 4.38	6	16.73 ± 3.76	4	16.27 ± 2.69	1	0.900
7	15.27 ± 3.71	3	18.38 ± 5.20	6	17.32 ± 4.45	9	0.053
30	17.66 ± 5.50	6	18.78 ± 5.20	11	19.41 ± 7.22	9	0.657
60	16.91 ± 4.00	3	18.57 ± 6.55	6	19.10 ± 4.99	11	0.324
90	17.13 ± 4.57	3	17.40 ± 5.56	7	20.56 ± 8.53	8	0.140
180	17.33 ± 4.69	2	15.31 ± 5.35	0	18.46 ± 5.95	1	0.111
365	16.77 ± 3.86	2	14.86 ± 4.57	0	18.69 ± 6.95	1	0.167
Average IOP (mean ± SD, mmHg)	6.22 ± 1.50		8.76 ± 3.81		9.83 ± 7.31		0.022 [†]

A = bevacizumab group, B = triamcinolone group; C = bevacizumab + triamcinolone group; preOP = 30 minutes before injection; IOP = intraocular pressure; IOP = increased intraocular pressure; N. of onset = the number of eyes which begin to increase intraocular pressure at follow-up day; Average IOP = the average value of increased intraocular pressure from baseline study at the time of the beginning of IOP. *Statistical significance was tested by one-way ANOVA among groups; [†]Statistical significance appeared only between group A and C by Turkey's multiple comparison test ($p = 0.017$). The comparison of group A and B or B and C show non-significant difference ($p = 0.142, 0.655$).

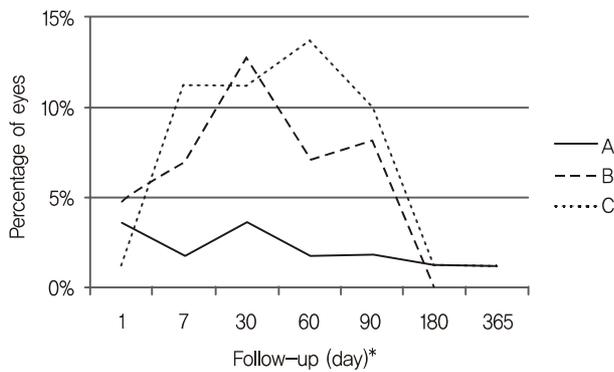


Figure 2. The percentage of eyes showing increased IOP of more than 5 mmHg at each follow up time. Group B and C showed higher percentages of increased IOP than Group A during post injection 7 to 90 days. There were no statistically significant differences between Group B and C ($p > 0.05$) during the entire follow up period. Group A: Bevacizumab, Group B: Triamcinolone, Group C: Bevacizumab + Triamcinolone. *Post injection days.

승이 있던 눈들이 그렇지 않은 눈들에 비해 통계적으로 의미 있게 녹내장 과거력이 있던 환자 비율이 높았다($p = 0.030$)(Table 4). 안압상승이 있었던 모든 환자들은 점안 안압하강제에 의해 정상안압을 유지하였고 수술적 치료가 필요한 증례는 없었다.

고 찰

유리체강 내 주사는 망막질환의 치료에 있어 보편적인 방법의 하나로 라니비주맙, 베바시주맙, 트리암시놀론 등의 약제가 흔하게 사용된다. 유리체강 내 주사는 연령관련황반 변성, 당뇨망막병증, 염증성 질환 등의 다양한 망막질환에

효과를 보이지만 안내염, 안내출혈, 안압상승, 망막박리, 유리체 출혈 등의 합병증을 동반할 수 있다.¹⁸⁻²⁰ 특히 트리암시놀론 주사의 경우 안압상승이 가장 흔한 합병증으로 20-52%로 다양하게 보고되고 있다.¹⁰⁻²⁵ 트리암시놀론뿐 아니라 라니비주맙이나 베바시주맙의 경우도 약제에 관계 없이 유리체강 주입 직후에 안압상승은 흔히 나타나는데 이는 약제 주입으로 인한 급격한 유리체 용적 증가가 원인 이라고 알려져 있다.^{18,26} 유리체강 내 베바시주맙 주사 후 일시적인 안압상승은 시간이 지나면서 대부분 정상안압으로 돌아오기 때문에 안압 상승 시 반드시 안압하강제를 투여할 필요는 없으나 시간이 지나도 안압상승이 지속된 보고도 있으며 일부에서는 주사 후 전방천자를 하거나 수술 전 안압하강제 점안이나 안구마사지를 하여 수술 후 안압상승을 억제하는 데 효과가 있었다는 보고를 했다.^{16,27-31} Jalil et al³²은 베바시주맙이 유리체강 내 주입 후 섬유주에 침착하여 방수의 유출을 방해하여 일시적인 안압 상승이 일어난다고 주장하였다. 다른 약제와 달리 트리암시놀론은 보고마다 다르지만 수술 직후뿐 아니라 수술에서 수개월 뒤에 안압이 다시 상승할 수 있으며 이는 스테로이드로 인해 섬유주 방수 유출 저하에 의한 이차성 개방각 녹내장에 의한 것으로 보고 있다.^{10,11,33} Jonas et al^{10,11,14}은 트리암시놀론 유리체강 내 주사 후 1주부터 안압증가가 보여 6개월 후에 정상안압으로 돌아왔다고 보고하였으며 국내 연구에서도 수술 후 1주에서 3-6개월까지 안압상승이 있었다는 보고들이 있었다. Roth et al¹⁵은 트리암시놀론 유리체강 내 주입 후 2년간 장기관찰 결과 2년 내에 45.6%에서 21 mmHg를 넘는 안압상승이 관찰되었으며 28.9%에서는 25 mmHg 이상의 안압상승이 있었고 안압상승 시작은 대부분

Table 4. The comparison of various factors that influence IOP between non-IIOP and IIOP groups

	Group	Non-IIOP	IIOP	p-value
Preop IOP (mmHg)*	A	15.53	14.44	0.086
	B	15.61	14.18	0.040
	C	14.70	15.00	0.503
Pseudophakic:Phakic†	A	59:82	11:14	0.830
	B	23:28	10:24	0.177
	C	10:30	11:29	1.000
History of glaucoma† G(-):G(+)	A	136:5	20:5	0.030
	B	50:1	33:1	1.00
	C	39:1	34:6	0.108
History of injection† (N:Beva:Tri)	A	119:15:7	19:3:3	0.474
	B	34:5:12	21:3:10	0.807
	C	27:3:10	27:2:11	0.884

Preop IOP = intraocular pressure before injection; IOP = intraocular pressure; IIOP = increased intraocular pressure; A = Bevacizumab group; B = Triamcinolone group; C = Bevacizumab + Triamcinolone group; G(-) = no history of glaucoma; G(+) = history of glaucoma; N = no previous intravitreal injection history; Beva = history of intravitreal Bevacizumab injection; Tri = history of intravitreal Triamcinolone injection.

*p-value by independent t-test; †p-value by Chi-square test.

6주 이내에 나타났으나 수개월 후에도 안압상승이 있는 경우가 있었다고 보고하였다.

저자들의 연구에서는 1년간 경과 관찰 중에 5 mmHg 이상 안압상승이 시작된 비율이 베바시주맵군은 15%, 트리암시놀론군은 40%, 혼합약제군은 50%로 다른 보고들과 마찬가지로 트리암시놀론이 주사된 경우에서 빈도가 높았으며 혼합약제군이 트리암시놀론군보다 빈도가 높았으나 통계적 차이는 없었다. 정상안압 환자까지 모두 포함한 각 기간별 평균 안압을 시술 전 안압과 비교해 보면 베바시주맵군은 전 기간에서 시술 전 안압과 차이를 보이지 않았으나 트리암시놀론군은 시술 후 1일, 7일, 30일, 60일에 혼합약제군은 시술 후 7일, 30일, 60일, 90일에 평균 안압이 시술 전보다 의미 있게 증가했다(Table 2). 기존의 연구들의 대다수는 베바시주맵 후기 안압상승이 거의 없다는 결과를 발표하였으나 본 연구에서는 안압상승 시작이 60일 이후에도 베바시주맵군에서 7안에서 나타났다.^{17,18,20} Kahook et al³¹은 유리체강 내 베바시주맵 주입 후 지연 안압상승을 보이는 증례들을 보고하였는데 본 연구의 증례와 유사하게 녹내장 과거력이 있는 경우 한 번의 주사 후에도 지연 안압상승을 보이는 증례가 있었다. 그러나 증례 수가 적어 통계적 의미를 밝히기는 어려우며 베바시주맵이 지연안압상승을 일으키는 기전에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다. 또한 경과 관찰 중에 녹내장이 새로 발생했을 가능성이 있으며 녹내장 환자의 경우 안압조절이 안 되었을 수도 있다. 트리암시놀론군의 경우 이전의 연구와 유사하게 안압상승 환자들 중 80%가 2개월 이내에 안압상승이 시작되었으며 시술 후 3개월째에도 7안에서 안압상승을 보였으나 6개월 이후에는 안압상승 환자가 관찰되지 않

았다.^{2-5,14,27} 그러나 929명의 트리암시놀론 안내 주사 후 안압 변동을 추적한 Roth et al¹⁵의 연구에서 주사 후 1년째에도 9명의 새로운 안압상승 환자가 나타났다고 보고하였다. 이는 트리암시놀론의 효과로 볼 수 있지만 원인질환에 따른 새로운 녹내장이 발생했을 가능성이 있다. C군의 경우 베바시주맵군과 같은 베바시주맵 용량과 B군의 1/2 용량의 트리암시놀론이 포함되어 있는 상태로 안압상승 시기는 트리암시놀론군과 유사한 형태를 보였다(Table 3, Fig. 2). Audren et al³⁵은 트리암시놀론의 용량을 4 mg과 2 mg으로 다르게 하여 유리체강 내 주사 후 안압상승을 비교하였는데 두 군 사이에 차이가 유의하지 않았다고 보고하였으며 본 연구에서도 안압상승 군에서 안압상승이 시작된 시기에 시술 전 안압보다 증가된 안압의 평균치가 트리암시놀론군 8.76 mmHg, C군 9.83 mmHg로 큰 차이를 보이지 않았다. C군의 평균 안압이 B군에 비해 90일 쯤에도 높았는데 트리암시놀론군에 비해 많은 7명의 녹내장 과거력의 환자로 인하여 높은 평균 안압이 유지된 것으로 생각되며 안압 상승 시기의 차이는 없었다(Table 2, 3). Ehrlich et al³은 망막정맥폐쇄환자들을 대상으로 본 연구와 같은 배합으로 베바시주맵과 트리암시놀론을 조합하여 유리체강 내 주사를 한 후 6개월간 경과 관찰하였다. 망막정맥폐쇄 환자 16명 중 5명에서 6개월 내 21 mmHg를 넘는 안압상승을 보여 31.25%의 빈도를 보인 반면 안압상승의 기준이 다른 하나 증례수가 더 많은 본 연구에서는 48.75%의 더 높은 빈도를 나타냈다. 안압상승 환자들의 각 군별 평균 안압상승 값은 세 군 사이에 통계적 차이를 보이지 않았다(Table 3). 즉 안압상승의 빈도와 시기는 세 군간 차이를 보였으나 안압상승의 정도는 의미 있는 차이를 보이지 않

았다(Table 3, Fig. 2).

5 mmHg 이상 안압상승이 있는 그룹과 정상안압 그룹을 비교하여 안압상승의 요인들을 분석해 보았을 때 B군에서만 안압이 높았던 눈에서 정상안압 눈들에 비해 시술 전 안압이 의미 있게 낮았다($p=0.040$). B군의 경우 전체안압 평균뿐 아니라 안압상승 환자 그룹 모두 상승된 안압이 30일 이후 감소되었고 특히 안압상승 그룹에서 그러하였다. 이는 안압상승 그룹에서 안압상승이 시작된 후 적극적인 점안 안압하강제 치료를 시작하여 안압이 시술 전보다 더 내려 갔을 가능성이 있다. 증례수가 적긴 하나 베바시주맙군에서 녹내장 과거력이 있는 군이 없는 군에 비해 안압상승의 빈도가 높았다. 녹내장 과거력이 있는 베바시주맙군 환자 10명 중 6명은 30일 이내 안압상승을 보였으나 4명은 6개월 이후 안압상승을 보였으며 이는 베바시주맙의 후기 안압상승이라기보다 녹내장 조절이 잘 안 된 경우로 생각된다(Table 4). Roth et al¹⁵은 트리암시놀론 안내 주입 후 안압상승은 위험도는 녹내장 과거력이나 젊은 나이, 안압상승의 과거력 같은 요인이 있을 경우 높았다고 보고하였다. Bakri et al¹⁹은 트리암시놀론이나 베바시주맙의 유리체강 내 주사 시 녹내장 과거력이 있을 경우 시술 직후 30분간 안압상승이 녹내장이 없는 경우보다 높았다고 보고하였다. 트리암시놀론, 혼합약제군의 경우도 녹내장 과거력이 있을 경우 없는 경우에 비해 안압상승 빈도가 높을 거라 예상되지만 녹내장 과거력이 있는 환자들의 증례 수가 적어 의미를 부여하기 어려웠다. 백내장 수술 후 인공수정체 녹내장이 발생할 수 있어 유수정체안과 인공수정체안의 비율을 안압상승 눈들과 정상안압 눈들 사이에서 비교해 보았으나 의미 있는 차이를 보이지는 않았다. 연구 시행 전에 맞은 주사 약제 종류들의 비율은 안압상승 눈들과 정상안압 눈들 사이에서 세 군 모두 차이가 없었으며 증례 수가 적어서 이전의 주사 과거력과 안압상승과의 연관성을 이번 연구에서 증명하기는 어려우나 트리암시놀론은 반복주사를 할 경우, 특히 트리암시놀론 안내 주사에 의해 안압이 올라간 과거력이 있을 경우 다음 번 주사에서 안압상승의 확률이 높은 것으로 알려져 있다.^{16,36} 그러나 본 연구는 주사 전 1년 내 2회 이상 반복주사를 맞은 환자들은 연구에서 배제하였기에 주사 횟수와 안압상승과의 관계는 분석할 수 없었다.

본 논문의 한계점으로는 안압이 상승한 그룹을 분석하기에 증례의 수가 많지 않았으며 각 군 간 유리체강 내 주입한 양이 다르다는 점, 1년까지 경과 관찰한 대상 수가 차이가 있다는 점이다. 또한 검사의 신속성을 위해 비접촉 안압계를 사용하였는데 이전 연구에서 본 연구에 사용된 NT-2000과 골드만 압평 안압계 사이에 안압 측정치는 의미 있는 차이가 없다는 보고가 있긴 하나 골드만 압평 안압계만큼 정확

하지 않을 수 있다.³⁴ 세 군 간의 원인 질환 분포가 달라 약제 요인만이 아닌 원인질환에 따라 안압 상승에 영향을 미쳤을 가능성이 있다(Table 1).

유리체강 내 베바시주맙 주사에 의한 안압상승은 용적에 의해 대부분 주사 직후에 발생하며 장기관찰 시 의미 있는 안압상승을 나타내진 않았으나 안압이 증가했던 증례도 있어 이에 대한 환자 교육 및 안압의 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다. 트리암시놀론 단독 또는 베바시주맙과 혼합 주입 시 스테로이드에 의한 영향으로 주사직후뿐 아니라 1-3개월 뒤 안압상승이 시작되는 경우가 많았으나 3개월 이후에는 상승 빈도가 떨어졌다. 이번 연구를 통해 주사 약제의 종류에 따라 안압상승이 나타나는 빈도와 시기가 서로 다를 수 있음을 확인할 수 있었고 유리체강 내 주사 시행 전 사용할 약제에 따라 적절한 안압상승에 대한 대비와 추적관찰 계획이 필요할 것으로 생각한다.

참고문헌

- 1) Chang MW, Kim SW, Oh IK, et al. Intravitreal triamcinolone injection with or without bevacizumab for diabetic macular edema. J Korean Ophthalmol Soc 2008;49:1269-74.
- 2) Ahmadiéh H, Ramezani A, Shoeibi N, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008;246:483-9.
- 3) Ehrlich R, Ciulla TA, Moss AM, Harris A. Combined treatment of intravitreal bevacizumab and intravitreal triamcinolone in patients with retinal vein occlusion: 6 months of follow-up. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2010;248:375-80.
- 4) Faghihi H, Roohipoor R, Mohammadi SF, et al. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. Eur J Ophthalmol 2008;18:941-8.
- 5) Folgosa MS, Messias A, Takata C, et al. Single intravitreal injection of triamcinolone combined with bevacizumab for the treatment of diffuse diabetic macular oedema refractory to grid photocoagulation. Acta Ophthalmol 2010;88:e297-8.
- 6) Jonas JB, Hayler JK, Söfker A, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2001;131:468-71.
- 7) Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetone in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2003;136:419-25.
- 8) 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.
- 9) Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetone in exudative age-related macular degeneration. Retina 2000;20:244-50.
- 10) Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetone. Br J Ophthalmol

- 2003;87:24-7.
- 11) Jonas JB, Kreissig I, Degenring R, et al. Secondary chronic open-angle glaucoma after intravitreal triamcinolone acetonide. *Arch Ophthalmol* 2003;121:729-30.
 - 12) Roth DB, Realini T, Feuer WJ, et al. Short-term complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Retina* 2008; 28:66-70.
 - 13) Smithen LM, Ober MD, Maranan L, Spaide RF. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2004;138:740-3.
 - 14) Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 2005;112:593-8.
 - 15) Roth DB, Verma V, Realini T, et al. Long-term incidence and timing of intraocular hypertension after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 2009;116:455-60.
 - 16) Jung JW, Nam DH, Shyn KH. The complications after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:55-62.
 - 17) Kim SJ, Park YM, Lee SU, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bavituzumab injection. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:219-26.
 - 18) Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (avastin). *Retina* 2007;27:1044-7.
 - 19) Bakri SJ, Larson TA, Edwards AO. Intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:779-81.
 - 20) Shima C, Sakaguchi H, Gomi F, et al. Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmologica* 2008;86:372-6.
 - 21) Ozkiriş A, Erkiliç K. Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Can J Ophthalmol* 2005;40:63-8.
 - 22) 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.
 - 23) Smithen LM, Ober MD, Maranan L, Spaide RF. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2004;138:740-3.
 - 24) Bakri SJ, Beer PM. The effect of intravitreal triamcinolone acetonide on intraocular pressure. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:386-90.
 - 25) Park HY, Yi K, Kim HK. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:122-7.
 - 26) Hattenbach LO, Klais C, Koch FH, Gumbel HO. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator and gas in the treatment of submacular hemorrhage under various conditions. *Ophthalmology* 2001;108:1485-92.
 - 27) Shin JH, Lee SW, Kim DK, et al. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for macular edema : long-term safety and efficacy after two years. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:1670-4.
 - 28) Chung MS, Chang WH. Efficacy of anterior chamber paracentesis in intravitreal triamcinolone injection. *J Korean Ophthalmol Soc* 2005;46:1328-32.
 - 29) Lee MW, Kyung SE, Chang MH. Prophylactic effect of brimonidine 0.15% on IOP elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:743-52.
 - 30) Seong HK, Lee JM, Park YS, Lee BR. Immediate natural course of IOP after IVTA and the effect of preoperative ocular massage. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:808-14.
 - 31) 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.
 - 32) Jalil A, Fenerty C, Charles S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) causing acute glaucoma: an unreported complication. *Eye* 2007;21:1541.
 - 33) Kubota T, Okabe H, Hisatomi T, et al. Ultrastructure of the trabecular meshwork in secondary glaucoma eyes after intravitreal triamcinolone acetonide. *J Glaucoma* 2006;15:117-9.
 - 34) Cho P, Lui T. Comparison of the performance of the Nidek NT-2000 noncontact tonometer with the Keeler Pulsair 2000 and the Goldmann applanation tonometer. *Optom Vis Sci* 1997;74: 51-8.
 - 35) Audren F, Lecleire-Collet A, Erginay A, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol* 2006;142:794-9.
 - 36) 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.

=ABSTRACT=

The Long-Term Observation of Intraocular Pressure after Intravitreal Injections of Bevacizumab, Triamcinolone, and Combination of Both

Yong Woon Shin, MD, Hee Yoon Cho, MD, Yoon Jung Lee, MD, Min Chul Seong, MD

Department of Ophthalmology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The present study investigates the onset and frequency of increased intraocular pressure (IOP) after injections of intravitreal Bevacizumab, Triamcinolone, and a combination of both drugs.

Methods: Patients were classified into three groups: Bevacizumab group (group A), Triamcinolone group (group B), and combined drug group (group C), irrespective of the underlying causes. The IOP was measured 30 minutes prior to followed by one day, one week, one month, two months, three months, six months, and one year after injection. The measured IOP at each time point was compared with the pre-injection IOP and the differences in IOP among the three groups were statistically analyzed. The relationships between various factors possible of increasing IOP were also analyzed.

Results: A total of 259 subjects were enrolled in the present study. An IOP increase of more than 5 mm Hg was observed in 25 eyes (15%) in group A, 34 eyes (40%) in group B, and 40 eyes (50%) in group C. There was no statistically significant mean IOP change after injection in group A, but in groups B and C there was an increase in mean IOP up until two and three months after injection, respectively. However, eyes in group A with a history of glaucoma showed statistically significant increases in IOP.

Conclusions: The onsets and frequencies of increased IOP were different with the different drugs. Proper follow-up for increased IOP after injection is necessary based on the type of drug used.

J Korean Ophthalmol Soc 2011;52(5):574-581

Key Words: Bevacizumab, Combined drugs, Intraocular pressure, Intravitreal injection, Triamcinolone

Address reprint requests to **Min Chul Seong, MD**
Department of Ophthalmology, Hanyang University Guri Hospital
#249-1 Gyomun-dong, Guri 471-710, Korea
Tel: 82-31-560-2350, Fax: 82-31-564-9479, E-mail: goddns76@hanmail.net