

유리체강내 덱사메타존 임플란트 삽입술 후 안압 상승의 발생률과 위험인자

Risk Factors and Incidence of Elevated Intraocular Pressure after Dexamethasone Intravitreal Implant

임효철¹ · 박성후¹ · 이지은¹ · 김수진² · 이지웅^{1,3}

Hyo Cheol Lim, MD¹, Sung Who Park, MD¹, Ji Eun Lee, MD, PhD¹, Soo Jin Kim, MD², Ji Woong Lee, MD, PhD^{1,3}

부산대학교 의과대학 안과학교실¹, 메리놀병원 안과², 부산대학교병원 의생명연구원³
Department of Ophthalmology, Pusan National University School of Medicine¹, Busan, Korea
Department of Ophthalmology, Maryknoll Medical Center², Busan, Korea
Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital³, Busan, Korea

Purpose: To report the incidence of intraocular pressure (IOP) elevation and identify the risk factors of IOP elevation after intravitreal dexamethasone 0.7 mg (Ozurdex[®], Allergan, Irvine, CA, USA) implant.

Methods: A total of 86 eyes of 79 patients who underwent intravitreal dexamethasone implantation and who were followed for ≥ 3 months were included in the present study. IOP elevation was defined as a pressure > 21 mm Hg at some time during follow-up.

Results: Twenty-nine eyes (33.7%) had an IOP > 21 mm Hg after dexamethasone intravitreal implant. The incidence of IOP elevation increased rapidly at 2–3 months after dexamethasone intravitreal implant. The Kaplan-Meier estimated incidence of IOP elevation was $25.6 \pm 4.7\%$ (mean \pm standard error) at 81 days. Cox multivariate analysis showed the significant risk factors of IOP elevation to be age < 55 years ($p = 0.045$), baseline IOP ≥ 15 mm Hg ($p < 0.001$), and history of intraocular surgery ($p = 0.039$).

Conclusions: This study demonstrates the incidence of IOP elevation to be 33.7% and describes the risk factors associated with IOP elevation. Clinicians should be cautious regarding the possibility of IOP elevation after intravitreal dexamethasone implant, especially in the presence of identified risk factors.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(9):1422-1429

Keywords: Intraocular pressure elevation, Intravitreal dexamethasone implant, Risk factor

유리체강내 덱사메타존 0.7 mg 삽입물(Ozurdex[®], Allergan, Irvine, CA, USA)은 망막정맥폐쇄와 비감염성 중간포도막

염, 뒤포도막염, 당뇨황반부종의 일차치료제로 2009년 미국 식품의약국의 승인을 받았다.^{1,2} 덱사메타존은 강력한 항염증 효과를 가지고 있어 혈관 투과성을 감소시키고 섬유소 침착과 백혈구, 염증세포의 이동을 억제하며 내피세포 밀착연접을 안정화시키고 혈관내피성장인자, 프로스타글란딘 및 다른 사이토카인 합성을 억제한다.³ 따라서 유리체강내 덱사메타존 임플란트 삽입술은 망막분지정맥폐쇄나 포도막염, 당뇨황반부종 외에도 낭포성 황반부종, 나이관련 황반변성 등 다양한 원인의 황반부종에서 효과적인 치료방법으로 사용되고 있으며^{4,5} 하라다병이나 코츠병 등 여러 다른 망막질환의 치료에도 사용되는 등 치료 범위가 확대되

■ Received: 2015. 12. 17. ■ Revised: 2016. 6. 15.

■ Accepted: 2016. 8. 22.

■ Address reprint requests to **Ji Woong Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Pusan National University Hospital, #179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: 82-51-240-7326, Fax: 82-51-242-7341
E-mail: glaucoma@pnu.ac.kr

* This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital in 2015.

© 2016 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.

고 있다.⁶

유리체강내 텍사메타존 0.7 mg 삽입물은 유리체강내 삽입 후 수용성의 부신피질호르몬인 텍사메타존을 저용량으로 수개월 동안 서서히 방출하는 생분해성 삽입물로서, 유리체강내 트리암시놀론 주입술에 비해 부작용이 적으며 더 오랜 기간 작용을 하는 것으로 알려져 있으나, 안구내염이나 이차적인 안압 상승, 망막박리, 백내장, 맥락막 출혈 등의 합병증을 유발할 수 있으며,⁷ 이 중 가장 흔하게 발생하고 문제 시 되는 합병증이 주사 후 안압 상승이다.⁸

Mazzarella et al⁹은 황반부종만 있는 군(Group 1)과 녹내장이나 고안압증의 기존 병력을 가진 황반부종군(Group 2)으로 나누어 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술이 안압에 미치는 영향을 조사하였고, 주사 후 안압이 21 mmHg 초과한 환자가 32.6% (Group1: 21.5% vs. Group2: 59.3%)임을 보고하였다. OZURDEX GENEVA Study Group¹⁰에서는 망막혈관폐쇄 환자군에서 황반부종의 치료로 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술을 시행한 후 16%에서 25 mmHg 이상의 고안압을 보였다고 보고하였다. 다른 연구에서는 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 전 안압이 14.7 ± 3.0 mmHg에서 삽입술 후 6개월에 16.6 ± 6.0 mmHg로 유의하게 상승함을 보고하였다.¹¹

국내에서는 30명 33안을 대상으로 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 안압 상승과 위험인자에 대한 보고가 있었다. Park et al¹²은 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 2개월에 안압이 최대로 상승하였고, 삽입술 후 측정된 안압이 21 mmHg 이상이거나, 술 전 안압에 비해 6 mmHg 이상 상승한 환자가 48.5%임을 보고하였다. 국내외 연구들을 통해 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 상당수의 환자에서 안압 상승의 합병증이 발생할 수 있음을 알 수 있으나, 안압 상승의 위험인자에 대한 연구는 아직 부족한 실정이다. 이에 본 연구는 이전의 국내 연구에 비해 더 많은 환자들을 대상으로 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 안압 상승의 발생률과 안압 상승에 영향을 미치는 위험인자에 대해 분석해 보고자 한다.

대상과 방법

2013년 9월부터 2015년 6월까지 황반 부종 혹은 포도막염의 치료를 위해 부산대학교병원에서 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술을 시행 받은 환자 중 삽입술 후 최소 3개월 이상 경과 관찰한 79명 86안을 대상으로 후향적으로 의무기록을 조사하였다. 각막 혼탁, 심한 백내장, 유리체 출혈 등의 매체 혼탁이 있는 경우, 시술 전 안압이 이미 21 mmHg 초과한 경우, 망막전막, 유리체 황반 견인 증후군

등으로 인한 황반 부종이 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

시술 전 모든 환자에서 병력 문진과 함께 최대교정시력, 안압검사, 세극등현미경검사, 안저검사, 빛간섭단층촬영을 시행하였다. 시력은 스넬렌 시력표로 최대교정시력을 측정하고 logMAR 시력으로 변환하였고, 안압 검사는 골드만 압평안압계를 사용하여 안압을 측정하였다. 빛간섭단층촬영은 Cirrus optical coherence tomography (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)를 이용하여 중심 황반 두께를 측정하였다. 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 1주째, 2주째, 그리고, 1, 2, 3, 6, 12개월째, 이후 6개월마다 동일검사를 반복하여 시행하였다. 경과 관찰 중 2주 이상의 시력 저하를 보이거나 빛간섭단층촬영검사에서 150 μ m 이상의 중심 황반 두께 증가를 보이는 경우 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술을 재시행하였다. 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 발생한 안압 상승은 삽입술 후 방문 시 2번의 연속적인 안압 측정에서 안압이 21 mmHg를 초과한 경우로 정의하였다.¹³ 안압 상승이 발생한 환자에서 안압 하강제 점안 치료를 사용하였고, 필요시 경구용 탄산탈수효소억제제 복용 치료와 만니톨 정맥내 주사치료를 병용하였다. 최대약물치료에도 불구하고 안압 조절이 되지 않는 환자는 섬유주절제술을 시행하였다. 안압 상승이 발생한 환자는 안압 하강 치료 후 1주일 이내에 안압 하강 정도를 확인하기 위해 방문하게 하였고, 이후 1개월에서 3개월 사이의 주기로 경과관찰하였다.

일차성 개방우각녹내장의 과거력,¹⁴ 개방우각녹내장 가족력,¹⁵ 고도근시,¹⁶ 당뇨,¹⁷ 류마티스 관절염과 같은 결합조직 질환,¹⁸ 전방각후퇴녹내장 안구,¹⁹ 색소분산증후군,²⁰ 내인성 고코티솔혈증²¹ 등은 스테로이드 유발 녹내장의 위험인자로 알려져 있다. 따라서 본 연구는 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 안압 상승의 위험인자를 분석하기 위해 다음과 같은 항목들을 조사하였다. 환자의 성별,²² 연령(55세 이상, 55세 미만),²² 시술 전 기저안압(15 mmHg 이상, 15 mmHg 미만),⁵ 주사 횟수(1회, 2회 이상), 기저질환(고혈압, 당뇨), 안내수술 과거력(백내장 수술, 유리체절제술과 백내장 병합술), 이전 녹내장 과거력을 조사하였다. 또한 환자 질환군을 포도막염군, 당뇨망막병증군, 망막혈관폐쇄군으로 나누어 분석하였고, 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 중심 황반 두께가 시술 전에 비해 20% 이상 감소 여부가 안압 상승에 미치는 영향도 조사하였다.

유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술은 점안 마취 후 5% povidone iodine으로 술 안을 소독한 후 텍사메타존 0.7 mg 약물이 탑재된 22게이지 주입기를 사용해 유수정체안에서는 각막연으로부터 3.5 mm, 인공수정체안에서는 3.0 mm 떨

어진 하이측 섬모체평면부를 통해 유리체강내로 텍사메타존 임플란트를 주사하였다. 삽입 후에는 약물의 역류와 지혈을 위해 멸균 면봉을 이용해 1분간 주사부를 압박하고 합병증이 없음을 확인한 뒤 시술을 종료하였다.

유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 안압이 상승된 환자의 발생률은 Kaplan-Meier 생존분석을 이용하였고, 상대적 위험도는 univariate Mantel-Cox log-rank test를 이용하여 분석하였다. Univariate Mantel-Cox log-rank test에서 유의확률이 0.2 미만으로 확인된 인자들을 대상으로 다변량 분석을 시행하였다. 위험인자의 위험률(hazard ratio)을 구하기 위해 multivariate Cox regression model and time-

dependent Cox model을 이용하여 분석하였고, 동일 환자에서 양안 포함 시 양안의 관련성을 보정하기 위해 Generalized estimating equation을 이용하였다. 통계분석 프로그램은 SPSS 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

결 과

본 연구에 포함된 환자는 남자 34명 36안(41.9%), 여자 45명 50안(58.1%)이었다. 환자 나이의 중앙값(사분위 범위)은 60.0세(10.5세)였고, 경과 관찰기간의 중앙값(사분위 범위)은 300.5일 (172.3일)이었다.

Table 1. Results from survival analysis of eyes who underwent intravitreal dexamethasone implant injection

Parameter	Total number of eyes	Number of IOP (%)	Log-rank test	Generalized estimating equation
Demographic characteristics				
Sex			0.081	0.087
Male	36	16 (44.4)		
Female	50	13 (26.0)		
Age			0.065	0.076
≥55 years	65	19 (27.9)		
< 55 years	21	10 (47.6)		
Baseline IOP			<0.001	<0.001
≥15 mm Hg	38	21 (55.3)		
< 15 mm Hg	48	8 (16.7)		
Diagnosis			0.027	0.041
Uveitis	13	3 (23.1)		
Diabetic retinopathy	23	12 (52.2)		
Retinal vein occlusion	50	14 (28.0)		
Two or more injections			0.111	0.096
No	66	18 (27.3)		
Yes	20	11 (55.0)		
Systemic condition				
Hypertension			0.451	0.440
No	61	19 (31.1)		
Yes	25	10 (40.0)		
Diabetes mellitus			0.057	0.068
No	60	17 (28.3)		
Yes	26	12 (46.2)		
Previous intraocular surgery			0.020	0.022
No	71	20 (28.2)		
Cataract extraction alone	9	3 (33.3)		
Combined operation*	6	6 (100.0)		
History of glaucoma			0.019	0.020
No	73	21 (28.8)		
Yes	13	8 (61.5)		
Decrease in central macular thickness ≥20%			0.178	0.190
No	9	1 (11.1)		
Yes	77	28 (36.4)		

Relative risks of elevated intraocular pressure were determined with a univariate Mantel-Cox log-rank test. Generalized estimating equation linear models, which are generally used to extract the appropriate amount of information from correlated data, were used to take into account the correlation between fellow eyes of the same patient.

IOP = increased intraocular pressure; IOP = intraocular pressure.

*Cataract extraction combined with vitrectomy.

유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술의 시술 횟수는 1회 주사는 66안(76.7%), 2회 주사는 17안(19.8%), 3회 주사는 3안(3.5%)이었다. 고혈압 병력이 있는 환자는 25안(29.1%), 당뇨 병력이 있는 환자는 26안(30.2%), 녹내장 병력이 있는 환자는 13안(15.1%)이었다. 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 전 15안(17.4%)에서 안구 내 수술의 과거력이 있었고, 백내장 수술 단독은 9안, 유리체절제술과 백내장 병합 수술은 6안에서 시행 받았다. 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 전 기저 안압은 15 mmHg 이상이 38안(44.2%), 15 mmHg 미만인 48안(55.8%)이었다. 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술을 시행 받게 된 원인질환으로는 포도막염 환자군이 13안(15.1%), 당뇨망막병증 환자군이 23안(26.7%), 망막혈관폐쇄 환자군이 50안(58.1%)이었다.

중심 황반 두께의 중앙값(사분위 범위)은 삽입술 전 438.5 μm (213.0 μm)였고, 시술 후 마지막 경과관찰 시에 272.0 μm (150.0 μm)로 통계학적으로 유의하게 감소하였다($p < 0.001$, Wilcoxon Signed Rank Test). 삽입술 후 경과 관찰기간 동안 중심 황반 두께가 시술 전 두께의 20% 이상

감소한 환자는 77안(89.5%)이었다(Table 1).

유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 29안(33.7%)에서 안압이 상승하였고, 삽입술 후 처음으로 안압 상승이 발생한 시기의 중앙값(사분위 범위)은 65.0일(75.5일)이었다. 안압 상승의 위험인자 및 그룹에 따라 안압이 상승된 환자의 수는 Table 1에 나타내었다.

유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 안압이 상승한 29안 중 27안은 약물치료로 안압이 조절되었다. 혼합제제(Fixed combination) 안압 하강제를 두 개의 안약으로 산정하였을 때, 안약 사용의 개수는 1가지 사용이 8안, 2가지 사용이 11안, 3가지 사용이 3안, 그리고 4가지 사용이 5안이었다. 이 중 내원 시 안압이 30 mmHg 이상인 7안에서 경구용 탄산탈수효소억제제 복용 치료와 만니톨 정맥내 주사치료를 병용하였다. 최대약물치료에도 불구하고 지속적으로 안압 상승이 반복된 2안은 안압 조절을 위해 마이토마이신 C를 이용한 섬유주절제술을 시행하였다. Kaplan-Meier로 측정된 안압 상승의 발생률은 삽입술 후 81일에 25.6 \pm 4.7%였다(Fig. 1).

Univariate log-rank test와 양안의 상관성을 보정한 각각

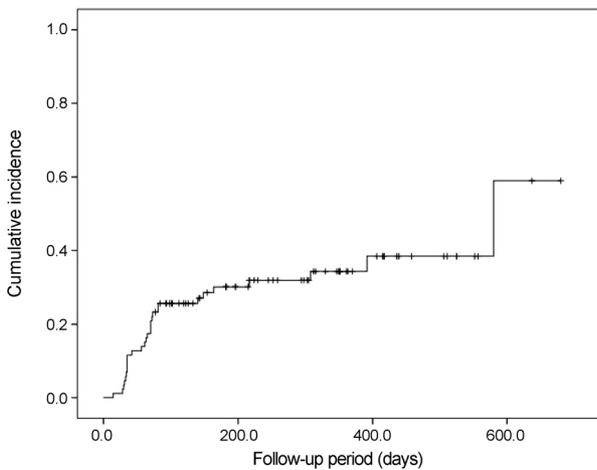


Figure 1. The Kaplan-Meier cumulative incidence of elevated intraocular pressure (event) in 86 eyes that underwent intravitreal dexamethasone implant injection. Events occurred in 29 eyes and the last event was at 580 days after intravitreal dexamethasone implant injection.

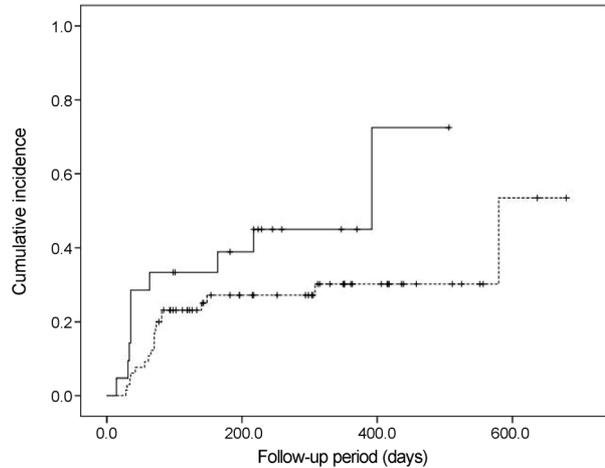


Figure 2. The Kaplan-Meier cumulative incidence of elevated intraocular pressure after intravitreal dexamethasone implant injection, for each group of eyes: Group 1, eyes with age \geq 55 years (dotted line); and Group 2, eyes with age $<$ 55 years (solid line).

Table 2. Results from Cox multivariate regression of eyes that underwent intravitreal dexamethasone implant injection

Parameter	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value
Age $<$ 55 years	2.888	1.024-8.141	0.045
Baseline IOP \geq 15 mm Hg	6.490	2.408-17.492	$<$ 0.001
Previous intraocular surgery	3.731	1.068-13.032	0.039

Parameters with p-value 0.2 or less in univariate log-rank test were entered into the model. Only the statistically significant parameters are shown.

IOP = intraocular pressure.

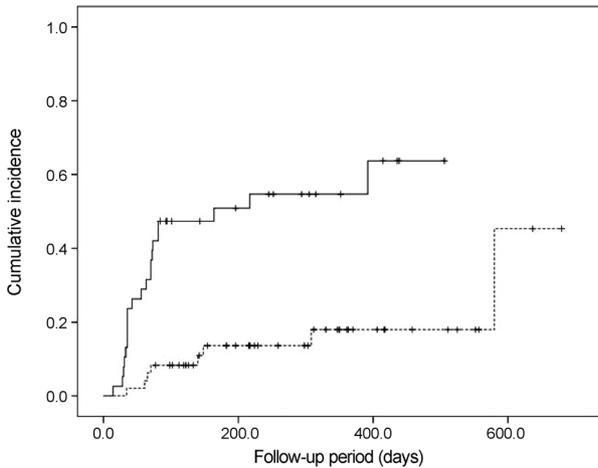


Figure 3. The Kaplan-Meier cumulative incidence of elevated intraocular pressure after intravitreal dexamethasone implant injection, for each group of eyes: Group 1, eyes with baseline intraocular pressure < 15 mm Hg (dotted line); and Group 2, eyes with baseline intraocular pressure ≥ 15 mm Hg (solid line).

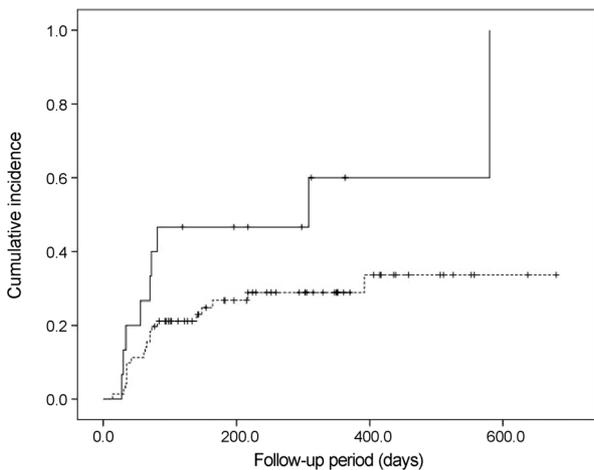


Figure 4. The Kaplan-Meier cumulative incidence of elevated intraocular pressure after intravitreal dexamethasone implant injection, for each group of eyes: Group 1, eyes without previous intraocular surgery (dotted line); and Group 2, eyes with previous intraocular surgery (solid line).

의 generalized estimating equation의 유의확률은 Table 1에 나타내었다. Univariate log-rank test에서 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 안압 상승의 위험인자는 삽입술 전 기저 안압이 15 mmHg 이상($p < 0.001$), 당뇨($p = 0.001$), 이전의 안구 내 수술($p = 0.022$), 녹내장 병력($p = 0.020$)이었다. 그리고 원인 안과 질환들 간에도 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p = 0.041$).

Univariate log-rank test에서 유의확률이 0.2 이하인 인자들을 대상으로 혼란변수의 영향을 보정하기 위해 Cox multivariate regression을 이용하여 다변량 분석을 하였다(Table 2).

Cox multivariate analysis를 이용하여 분석한 위험인자의 위험률은 55세 미만의 환자가 55세 이상의 환자에 비해 2.9배(95% confidence interval: 1.0-8.1, $p = 0.045$)이고(Fig. 2), 삽입술 전 기저 안압이 15 mmHg 이상인 경우가 기저 안압이 15 mmHg 미만인 경우에 비해 6.5배(95% confidence interval: 2.4-17.5, $p < 0.001$)였다(Fig. 3). 이전에 안구내 수술을 받은 적이 있는 환자가 안구내 수술 병력이 없는 환자에 비해 안압 상승의 위험률은 3.7배(95% confidence interval: 1.1-13.0, $p = 0.039$)였다(Fig. 4).

고 찰

본 연구에서 29안(33.7%)의 환자에서 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 안압이 상승하였고, Kaplan-Meier 분석으로 추정된 안압 상승의 발생률은 삽입술 후 81일에 $25.6 \pm 4.7\%$ 였다. 다변량 분석인 Cox regression analysis를 이용하여 모든 변수들의 혼동 효과를 보정한 안압 상승의 위험인자는 55세 미만의 연령, 삽입술 전 기저 안압이 15 mmHg 이상, 안내수술의 과거력이었다.

본 연구에서 밝혀진 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 안압 상승의 발생빈도는 이전의 보고들과 유사하다. Callanan et al²³은 당뇨황반부종 환자에서 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술을 시행하고 1개월 뒤 레이저치료 한 126안 중 15.2%에서 기저 안압에 비해 10 mmHg 이상 안압 상승이 발생하였음을 보고하였다. Boyer et al²⁴은 당뇨황반부종을 가진 환자 총 1,048명을 대상환자들을 무작위로 1:1:1로 치료군을 분류한 결과, 텍사메타존 임플란트 0.7 mg 주사군, 텍사메타존 임플란트 0.35 mg 주사군, 거짓주사군에서 각각 27.7%, 24.8%, 3.7%의 안압 상승 빈도를 보고하였다.

Bakri et al²⁵은 31명의 망막정맥폐쇄 환자에서 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 45% 환자가 22 mmHg 이상의 안압 상승을 보였다고 보고하였고, Gillies et al²⁶에서는 당뇨황반부종 환자 46안을 대상으로 텍사메타존 임플란트를 필요시마다 유리체강내 주사하였는데 12개월의 경과관찰 기간 중 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술을 시행한 모든 환자에서 25 mmHg 이상의 안압 상승을 보고하였다. Bakri et al²⁵의 연구에서는 2회 이상의 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술을 시행하였고, Gillies et al²⁶에서도 경과관찰 기간 중 필요시 반복된 주사를 시행하여, 안압 상승의 위험성이 증가되었을 것으로 생각된다.

국내에서는 Park et al¹²은 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 환자에서 48.5%의 환자에서 안압이 상승했고, 처음으로 안압이 상승한 시기는 평균 2개월가량임을 보고

하였다. 본 연구에서도 33.7%의 환자에서 삽입술 후 65일(중앙값)에 안압 상승이 발생하였고, Kaplan-Meier 분석으로 측정된 안압 상승의 발생률은 2-3개월에 급증하여, 안압 상승의 발생빈도와 시기 측면에서 이전 국내 및 국외 보고들과 유사하였다.^{12,23-26}

스테로이드는 섬유주세포의 형태를 변화시키고 포식작용을 억제해 세포기질의 단백질합성과 분해에 영향을 미쳐 글리코사미노글리칸, 파이브로넥틴, 엘라스틴과 같은 단백질을 섬유주 내에 축적시켜 방수유출의 저항을 증가시킨다. 또한 RGC32, OCA2, ANGPTL7, MYOC, FKBP5, SAA1, ZBTB16의 유전자를 발현시킨다고 알려져 있다.^{27,28} 특히 텍사메타존은 지질대사와 세포형태를 조정하는 플루오시놀론 아세트나이드나 트리암시놀론 아세트나이드와 달리 ribonucleic acid (RNA) 후 전사변형(RNA post-transcriptional modifications)과 관련된 전사과정을 조절하며 세포주기와 세포부착에 작용하는 유전자에 영향을 주는 플루오시놀론 아세트나이드나 트리암시놀론 아세트나이드와 달리 히스톤 메틸화에 영향을 주어 안압 상승을 유발하는 것으로 알려져 있다.²⁹

스테로이드 유발 녹내장의 위험인자로 일차성 개방우각 녹내장의 과거력, 개방우각녹내장 가족력, 고도근시, 당뇨, 결합조직 질환(특히 류마티스 관절염), 전방각후퇴녹내장 안구, 색소분산증후군, 내인성 고코티솔혈증 등은 알려져 있다. Mazzarella et al⁹은 총 92안(27안은 이전 녹내장이나 고안압증으로 진단) 중 30안(32.6%)에서 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 안압이 21 mmHg 이상이었으며, 이전 녹내장이나 고안압증을 진단 받지 않은 환자군과 진단 받은 환자군에서 안압 상승은 21.5%, 59.3%로 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되었다. 이외에도 Roth et al¹³은 녹내장 병력 외에 환자의 연령이 10년 증가함에 따라 유리체강내 트리암시놀론 아세트나이드 주사 후 안압 상승의 위험성이 16%씩 감소한다 보고하였으며, Lau et al²²은 남성과 55세 미만의 연령이 유리체강내 스테로이드 주사 후 안압 상승의 위험인자로 보고하였다. 또한 유리체강내 스테로이드 주사 전 기저 안압에 대한 보고도 있는데 Rhee et al³⁰은 기저 안압이 16 mmHg를 초과한 경우, Smithen et al⁵은 15 mmHg를 초과한 경우에 안압 상승을 유발하는 위험인자로 보고하였다.

본 연구에서 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 안압 상승의 위험인자를 알아보기 위해 시행한 다변량 분석에서 삽입술 전 기저 안압이 15 mmHg 이상, 안구 내 수술력, 녹내장 병력, 원인 안과 질환의 종류가 유의한 위험인자이었으나, 모든 변수의 혼동 효과를 보정한 다변량 분석에서는 55세 미만의 연령, 삽입술 전 기저 안압이 15 mmHg

이상, 안구 내 수술력이 있는 경우가 유의한 위험인자이었다. 국내에서 Park et al¹²은 젊은 연령의 남성에서 스테로이드 반응 환자 비율이 더 높았고, 렌즈 상태, 유리체절제술 유무, 시술 전 기저 안압의 정도는 스테로이드 반응 환자와 미반응 환자 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 본 연구의 결과와 이전 국내 보고의 결과와 차이가 나는 이유로 본 연구는 79명 86안을 대상으로 분석하여 30명 33안을 대상으로 한 이전 연구에 비해 더 많은 환자를 대상으로 분석하였고, 시간의 개념을 포함하여 위험인자에 대한 단변량과 다변량 분석을 시행하여 통계적인 분석방법에서 차이가 있기 때문인 것으로 생각된다.

Knepper et al³¹은 토끼실험에서 연령이 높아질수록 유론산 함유 글리코사미노글리칸에 대한 비유론산 함유 글리코사미노글리칸의 비가 감소하는데 스테로이드 치료로 인해 이 비율이 역전된다고 보고하였다. 본 연구에서도 젊은 연령의 환자에서 스테로이드 치료로 인해 방수유출로의 세포외기질의 변화가 발생하여 고령의 환자보다 스테로이드 치료에 보다 민감하게 반응한 것으로 생각된다.

스테로이드로 인한 녹내장이나 안압상승에 대한 원인은 명확하지 않지만 섬유주의 형태적, 기능적 변화에 의한다고 알려졌다.³² 스테로이드 유발 녹내장은 방수유출의 저항 증가로 인하며 이는 세포외기질의 과도한 축적 때문이다.^{32,33} 이런 섬유주내 세포외기질은 기질 금속단백분해효소-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)와 기질 금속단백분해효소 조직억제제-2 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2, TIMP-2)에 의해 조절되며,³⁴ 당뇨환자에서는 MMP-9과 TIMP-2 수치가 높으며 이로 인해 스테로이드로 인한 안압상승 유발이 많다고 하였다.³⁵ 백내장 수술을 시행 받은 안구에서는 유리체내 텍사메타존 삽입물 자체가 전방내로 이동할 수 있고,³⁶ 유리체절제술을 시행한 안구에서는 스테로이드 성분이 섬모체소대를 통해 전방내로의 이동이 용이해져 안압 상승을 유발할 수 있다.³⁷ 본 연구에서 안구내 수술 후 안압 상승 발생 위험이 증가한 이유로 안구내 수술력이 없는 안과 비교하여 전방으로의 스테로이드 이동이 보다 쉽게 이루어진 것 때문으로 생각된다. 따라서 유리체절제술을 시행 받은 안구에서는 유리체의 약물 보존력이 상실되어 유리체강내에서 반감기와 활성이 감소하기 때문에 약물 배출이 서서히 이뤄지는 텍사메타존 임플란트를 치료 효과 유지측면에서 유리할 수 있으나, 안압 상승의 위험이 높아 보다 삽입술 후 안압 상승에 대한 면밀한 관찰이 필요할 것으로 생각된다.³⁸

본 연구에서 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 안압이 상승한 29안 중 27안에 대해서 약물치료만으로 안압 조절이 가능하였고, 2안에서는 안압 조절을 위해 섬유주

절제술 시행이 필요하였다. Boyer et al²⁴도 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 후 0.6% 환자에서 약물치료로 안압 조절이 실패하여 섬유주절제술을 시행하였음을 보고하였고, Gillies et al²⁶은 안압 조절을 위해 점안약치료와 선택적 레이저 섬유주성형술이 필요하다고 보고하였다.

본 연구는 특정 병원을 내원한 환자들만을 대상으로 후향적으로 자료를 분석한 제한점이 있다. 또한 안압 상승의 발생률이 Kaplan-Meier 분석을 이용하여 추정할 때, 안압 상승의 위험이 추적기간이 짧은 환자와 긴 환자 간에 동일하다고 가정한다는 통계학적 단점이 있다.

최근 증가하고 있는 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술에서 안압 상승은 중요한 부작용이다. 본 연구에서도 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술은 당뇨병만부증이나 안구 내 염증질환 치료에 효과적이거나 안압 상승의 부작용이 33.7%의 환자에서 관찰되었다. 따라서 유리체강내 텍사메타존 임플란트 삽입술 전 안압 상승의 위험인자에 대한 정확한 인지가 필요하고, 위험인자를 가진 환자에서는 삽입술 후 보다 면밀한 안압 검사를 시행해야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Chan CK, Fan DS, Chan WM, et al. Ocular-hypertensive response and corneal endothelial changes after intravitreal triamcinolone injections in Chinese subjects: a 6-month follow-up study. *Eye (Lond)* 2005;19:625-30.
- 2) Bernstein HN, Schwartz B. Effects of long-term systemic steroids on ocular pressure and tonographic values. *Arch Ophthalmol* 1962;68:742-53.
- 3) Renfro L, Snow JS. Ocular effects of topical and systemic steroids. *Dermatol Clin* 1992;10:505-10.
- 4) Jonas J, Heatley G, Spaide R, Varma R. Intravitreal triamcinolone acetonide and secondary ocular hypertension. *J Glaucoma* 2005; 14:168-71.
- 5) Smithen LM, Ober MD, Maranan L, Spaide RF. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2004;138:740-3.
- 6) 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.
- 7) Ozkiriş A, Erkiliç K. Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Can J Ophthalmol* 2005;40:63-8.
- 8) Park HY, Yi K, Kim HK. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:122-7.
- 9) Mazzarella S, Mateo C, Freixes S, et al. Effect of intravitreal injection of dexamethasone 0.7 mg (Ozurdex(R)) on intraocular pressure in patients with macular edema. *Ophthalmic Res* 2015; 54:143-9.
- 10) Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with

macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46.e3.

- 11) Ryder SJ, Iannetta D, Bhaleeya SD, Kiss S. Efficacy and tolerability of bilateral sustained-release dexamethasone intravitreal implants for the treatment of noninfectious posterior uveitis and macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1109-16.
- 12) Park DH, Ha SJ, Lee SJ. Intraocular pressure elevation after 0.7 mg intravitreal dexamethasone (Ozurdex(R)) implantation: a one year follow-up. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:891-9.
- 13) 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.
- 14) Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. II. The effects of dexamethasone in the glaucomatous eye. *Arch Ophthalmol* 1963;70:492-9.
- 15) Becker B, Hahn KA. Topical corticosteroids and heredity in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1964;57:543-51.
- 16) Podos SM, Becker B, Morton WR. High myopia and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1966;62:1038-43.
- 17) 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.
- 18) Gaston H, Absolon MJ, Thurtle OA, Sattar MA. Steroid responsiveness in connective tissue diseases. *Br J Ophthalmol* 1983; 67:487-90.
- 19) Spaeth GL. Traumatic hyphema, angle recession, dexamethasone hypertension, and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1967;78:714-21.
- 20) Becker B, Podos SM. Krukenberg's spindles and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1966;76:635-9.
- 21) Haas JS, Nootens RH. Glaucoma secondary to benign adrenal adenoma. *Am J Ophthalmol* 1974;78:497-500.
- 22) Lau LI, Chen KC, Lee FL, et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection in a Chinese population. *Am J Ophthalmol* 2008;146:573-8.
- 23) Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013;120:1843-51.
- 24) Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121: 1904-14.
- 25) Bakri SJ, Omar AF, Lezzi R, Kapoor KG. Evaluation of multiple dexamethasone intravitreal implants in patients with macular edema associated with retinal vein occlusion. *Retina* 2016;36:552-7.
- 26) Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014;121:2473-81.
- 27) Leung YF, Tam PO, Lee WS, et al. The dual role of dexamethasone on anti-inflammation and outflow resistance demonstrated in cultured human trabecular meshwork cells. *Mol Vis* 2003;9:425-39.
- 28) Rozsa FW, Reed DM, Scott KM, et al. Gene expression profile of human trabecular meshwork cells in response to long-term dexamethasone exposure. *Mol Vis* 2006;12:125-41.
- 29) Nehmé A, Lobenhofer EK, Stamer WD, Edelman JL. Glucocorticoids with different chemical structures but similar glucocorticoid re-

- ceptor potency regulate subsets of common and unique genes in human trabecular meshwork cells. *BMC Med Genomics* 2009;2:58.
- 30) Rhee DJ, Peck RE, Belmont J, et al. Intraocular pressure alterations following intravitreal triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:999-1003.
- 31) Knepper PA, Breen M, Weinstein HG, Blacik JL. Intraocular pressure and glycosaminoglycan distribution in the rabbit eye: effect of age and dexamethasone. *Exp Eye Res* 1978;27:567-75.
- 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) Jones R 3rd, Rhee DJ. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:163-7.
- 34) Alexander JP, Samples JR, Van Buskirk EM, Acott TS. Expression of matrix metalloproteinases and inhibitor by human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:172-80.
- 35) Yildirim N, Sahin A, Erol N, et al. The relationship between plasma MMP-9 and TIMP-2 levels and intraocular pressure elevation in diabetic patients after intravitreal triamcinolone injection. *J Glaucoma* 2008;17:253-6.
- 36) Laplace O, Rodallec T, Akesbi J, Sandali O. Anterior chamber migration of a dexamethasone implant in a pseudophakic patient with a scleral-fixated posterior chamber intraocular lens. *J Fr Ophtalmol* 2013;36:e59-61.
- 37) Schmidt JC, Meyer CH, Mennel S. Pars-plana vitrectomy with anterior chamber infusion via a paracentesis in pseudophakic eyes. *Ophthalmologie* 2007;104:222-5.
- 38) Yanyali A, Aytug B, Horozoglu F, Nohutcu AF. Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol* 2007;144:124-6.

= 국문초록 =

유리체강내 덱사메타존 임플란트 삽입술 후 안압 상승의 발생률과 위험인자

목적: 유리체강내 덱사메타존 임플란트 삽입술 후 안압 상승의 발생률과 안압 상승에 영향을 미치는 위험인자에 대해 알아보하고자 한다.

대상과 방법: 유리체강내 덱사메타존 임플란트 삽입술을 받은 환자 중 3개월 이상 경과관찰한 79명 86안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였고, 안압 상승은 안압이 21 mmHg 초과한 경우로 정의하였다.

결과: 유리체강내 덱사메타존 임플란트 삽입술 후 29안(33.7%)에서 안압이 상승하였고, Kaplan-Meier 분석으로 측정된 삽입술 후 81일째 안압 상승의 발생률은 $25.6 \pm 4.7\%$ 였다. Cox multivariate analysis를 이용하여 성별, 삽입술 횟수, 원인 안과 질환, 당뇨병, 녹내장 과거력의 영향을 보정한 안압 상승의 위험인자는 55세 미만의 젊은 연령($p=0.045$), 주사 전 안압이 15 mmHg 이상($p<0.001$), 안내수술의 과거력이었다($p=0.039$).

결론: 유리체강내 덱사메타존 임플란트 삽입술 후 안압 상승의 발생률은 약 33.7%였다. 삽입술 전 안내 수술의 과거력이 있고, 나이가 55세 미만, 안압이 15 mmHg 이상이 안압 상승의 위험인자로 발견되었다. 유리체강내 덱사메타존 임플란트 삽입술 전 안압 상승의 위험인자를 파악하고, 삽입술 후 위험인자를 가지고 있는 환자들에 대한 주의가 필요할 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2016;57(9):1422-1429〉
