대한안과학회지 2018년 제 59 권 제 4 호
J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(4):332-337
ISSN 0378-6471 (Print) · ISSN 2092-9374 (Online)
https://doi.org/10.3341/jkos.2018.59.4.332

Original Article

당뇨황반부종의 치료로서 덱사메타손 및 베바시주맙 주입 시 미세혈관류 회전율의 변화

Microaneurysm Turnover after the Use of Dexamethasone and Bevacizumab to Treat Diabetic Macular Edema

김선태 · 정우진

Seon Tae Kim, MD, Woo Jin Jeong, MD, PhD

동아대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: To evaluate microaneurysm (MA) turnover and changes in central retinal thickness after intravitreal dexamethasone implantation or intravitreal bevacizumab injection to treat diabetic macular edema.

Methods: Sixty eyes with diabetic macular edema were evaluated. In all, 30 eyes received intravitreal dexamethasone implants (group A) and 30 received bevacizumab injections (group B). All patients were followed-up at 3 and 6 months. MA formation, disappearance, and turnover (MA formation rate minus disappearance rate) were evaluated. When the disappearance rate was greater than the formation rate (so the turnover was ≤0), the microaneurysms were considered to have resolved. Central retinal thickness (CRT) was measured using optical coherence tomography at all visits.

Results: In group A, MA turnover was 86.6% at 3 months and 53.3% at 6 months, and thus decreased slightly over time, but was not eliminated. In group B, MA turnover was 56.6% at 3 months and 13.3% at 6 months; the between-group difference was statistically significant (p = 0.014). CRT decreased in both groups, but significantly less so in group B 3 months after injection. However, no significant between-group difference was apparent 6 months after injection.

Conclusions: There were no significant between-group differences in either CRT or MA turnover 3 months after injection. However, at 6 months, dexamethasone implantation showed slightly better results than intravitreal bevacizumab injection. However, further research on long-term MA turnover is required.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(4):332-337

Keywords: Bevacizumab, Central macular thickness, Dexamethasone, Microaneurysm turnover, Microaneurysm

당뇨황반부종은 황반중심으로부터 2 유두지름 이내의 망막이 국소적으로 또는 미만성으로 두꺼워진 경우를 말하며 영구적 시력상실을 야기하는 가장 흔한 원인이다.[1,2] 당뇨의 유병률이 높아지면서 전 세계적으로 당뇨망막병증이 매우 중요시되고 있으며 이에 대한 치료 및 치료반응 지표에 관한 연구들이 활발하게 이루어지고 있다.

혈관내피성장인자는 망막혈관 누출과 황반부종을 일으키는 가장 강력한 인자이며 항혈관내피성장인자인 라니비주맙, 베바시주맙과 혈관내피성장인자에 대한 강력한 길항작용을 보이는 스테로이드는 당뇨황반부종의 치료로 사용

■ **Received:** 2017. 10. 26. ■ **Revised:** 2018. 1. 4.
■ **Accepted:** 2018. 3. 25.

■ Address reprint requests to **Woo Jin Jeong, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Dong-A University Hosptial,
#26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: 82-51-240-5222, Fax: 82-51-248-1510
E-mail: wjeye@dau.ac.kr

* This article has been supported by the Research Fund of the Dong-A University 2017.

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

ⓒ 2018 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.

된다. 최근 유리체강 내에서 약물이 6개월가량에 걸쳐 서서히 방출되는 덱사메타손 삽입물이 시력향상 및 부종 호전, 낮은 합병증 발생으로 인해 널리 사용되고 있다.[3-9]

당뇨황반부종으로 인한 시력손상의 진행 비율과 위험성 정도는 환자마다 매우 다양하여 시력손상의 진행 정도를 파악하는 것은 환자 맞춤형 치료에 있어 매우 중요하다.[10,11] 당뇨병성 망막부종으로 인한 시력손상의 고위험 인자와 질병의 활성도를 나타내는 지표에 대한 연구들에서 망막두께의 변화가 일반적으로 제시되어 왔으나 망막 미세혈관류의 형성, 소실과 같은 활성변화, 그리고 생성률과 소실률의 합인 회전율이 최근 대두되고 있다. 많은 연구들에서 이러한 망막 미세혈관류 회전율이 당뇨황반부종으로의 진행 예측인자이며 질병의 활성도를 나타내준다는 것이 밝혀졌다.[12-15] 그동안 혈관내피성장인자와 미세혈관류의 영향에 관한 여러 연구들이 있어 왔으나[16,17] 미세혈관류 회전율을 이용해 당뇨황반부종의 치료 효과를 비교한 연구는 많지 않았다. 따라서 본 저자는 이번 연구에서 당뇨황반부종을 가진 환자들을 대상으로 유리체강 내 덱사메타손을 삽입한 경우와 베바시주맙을 주입한 경우, 두 군 간의 망막 미세혈관류 회전율 및 망막두께의 변화 정도를 비교해 보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2013년 3월부터 2016년 6월까지 본원에서 당뇨를 진단받은 환자 중에서 당뇨망막병증으로 인한 당뇨황반부종이 있는 환자들을 대상으로 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 본원의 임상시험 심사위원회로부터 승인을 받았다(승인번호: DAUHIRB-17-065).

안저 촬영 상에 혈관 삼출물 및 유리체 출혈이 심하지 않고 형광안저혈관 조영 촬영에서 황반부와 시신경유두, 주변 망막에 조영제 누출이 적어 미세혈관류 개수와 그 변화를 관찰하기 용이한 환자를 선별하였다. 망막 미세혈관류를 측정한 환자들 중, 무작위로 유리체 내 덱사메타손을 삽입한 30명(A그룹)과 베바시주맙을 주입한 30명(B그룹)을 두 그룹으로 나누어 등록하였다. 당뇨 외에 황반부종을 유발할 수 있는 망막혈관폐쇄, 포도막염, 연령관련황반변성, 황반부 이상을 동반한 망막질환 병력이 있는 환자, 안내 수술 및 망막수술 병력을 가진 환자, 당뇨황반부종에 대한 치료 기왕력이 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

두 군에서 최대교정시력(logMAR)의 변화, 중심 황반 두께(central macular thickness), 미세혈관류 생성률(formation rate), 소실률(disapperance rate), 그리고 생성률과 소실률의 합인 회전율(turnover)을 주사 시행 전, 시행 후 3개월, 6개월째에 각각 측정하여 비교하였다. 6개월간 평균 주사 횟수는 덱사메타손 삽입물 1.12회, 베바시주맙이 2.76회였다. 주사 후 줄어든 미세혈관류의 정도를 비교하기 위해 생성률은 양의 값, 소실률은 음의 값으로 책정하였는데, 예를 들어 주사 후 새로 형성된 미세혈관류가 3개, 소실된 미세혈관류가 6개라면 회전율은 -3으로 계산하였다. 망막 미세혈관류 생성률보다 소실률이 더 큰 경우(disappearance rate > formation rate), 즉 미세혈관류 회전율이 0 미만일 때 주사에 대한 반응이 있는 것으로 보고 미세혈관류가 줄어든 것으로 판단하였고 또한 두 그룹 간 망막 미세혈관류 회전율의 상대적 수치 변화를 비교하여 주사 후 반응에 대한 효과를 다시 한 번 평가하였다.

형광안저혈관조영술(HRA2 FAG, Heidelberg engineering Gmbh, Heidelberg, Germany)과 빛간섭단층촬영(Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)을 통해 황반부종을 진단한 후 무균적 처치가 된 수술실에서 유리체 내 주사를 시행하였다. 0.5% Proparacaine hydrochloride (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, TX, USA)로 점안마취 후 5% povidone-iodine 용액으로 안구를 소독하였고 수정체안에서는 각막 윤부에서 4.0 mm, 인공수정체안 또는 무수정체안에서는 3.5 mm 떨어진 섬모체평면부를 통하여 30게이지 주사바늘로 덱사메타손 삽입물(dexamethasone implant; Ozurdex; Allergan Inc., Irvine, CA, USA)과 베바시주맙(Avastin; 1.25 mg/0.05 mL)을 유리체강 내로 주입하였다. 유리체강 내 주입술 후 점안 항생제(moxifloxacin, vigamox; Alcon, Fort Worth, TX, USA)를 1주간 사용하게 하였다.

두 그룹 간 망막 미세혈관류 회전율 및 망막두께의 변화를 형광안저혈관 조영 촬영 및 빛간섭단층촬영을 통해 주사 전과 주사 후 각 3, 6개월째에 측정하여 그 효과를 비교하였다. 미세혈관류의 개수는 2명의 검사자가 동일 조건에서 안저와 형광안저혈관 조영 촬영을 모두 이용하여 황반부와 시신경유두를 반지름으로 하는 원 안에서 미세혈관류 개수를 측정하였으며 한 사진당 두 번의 반복 측정을 통한 평균값을 구하였고 두 명의 관찰자 간 상관계수는 intraclass correlation coefficients = 0.890 (95% CI 0.881-0.898) p=0.005였다(Fig. 1). 두 그룹 간의 주사 전후 차이를 비교 분석하기 위해 student T-test를 통계검정 방법으로 사용하였고 SPSS (version 12.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA) 통계 프로그램을 이용해 p-value가 0.05보다 작은 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 보았다.

결 과

덱사메타손 삽입군 30명 30안의 평균연령은 68.8 ± 7.18세,

성별은 남자 18명 여자 12명이며 베바시주맙 주입군은 62.3 ± 7.92세, 남자 16명 여자 14명이었다. 초기 최대교정시력은 덱사메타손 삽입군이 0.46 ± 0.53 logMAR, 베바시주맙 주입군이 0.37 ± 0.28 logMAR였으며(p=0.579) 중심망막두께는 각각 403.85 ± 114.61 μm, 459.08 ± 104.90 μm (p=0.243), 초기 미세혈관류 개수는 덱사메타손 삽입군이 33.42 ± 3.92개, 베바시주맙 주입군이 32.75 ± 2.81개였다(p=0.131). 치료 전의 초기 최대교정시력, 중심망막두께, 미세혈관류 개수는 두 군 간 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

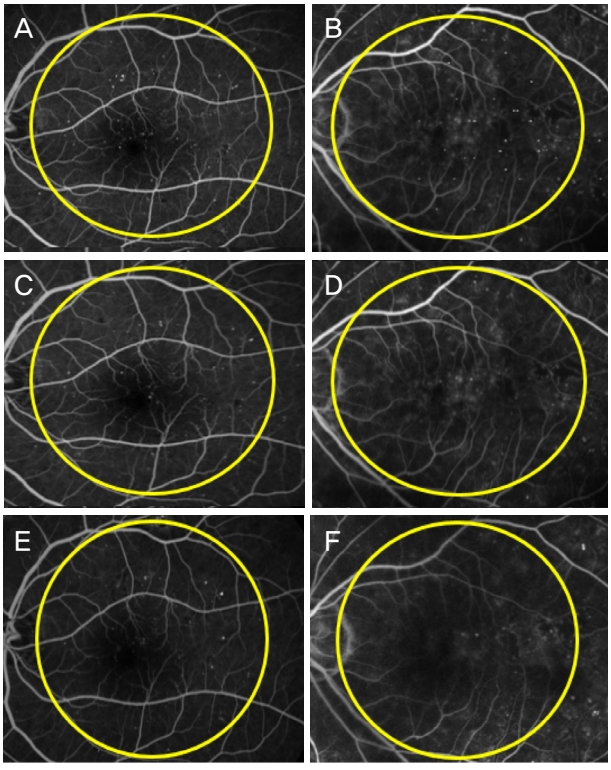

Figure 1. The Microaneurysm of pre-injectional state (A, B) and at 3 and 6 months post-injectional state (C, D and E, F). The yellow circle is in radius of optic disc and macula (A, C, E = dexamethasone implant) (B, D, F = bevacizumab injection).

최대교정시력은 두 그룹 모두 주사 전에 비해 주사 후 호전되는 양상을 보였으나 두 군 간 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2). 중심망막두께의 경우 덱사메타손 삽입군 및 베바시주맙 주입군 모두 주사 전에 비해 주사 3개월째까지 감소양상을 보이다 6개월째 증가하는 경향을 보였으며, 덱사메타손 삽입군이 베바시주맙 주입군에 비해 주사 후 3개월째까지 통계적으로 유의한 감소 효과를 보였으나 6개월째에는 유의한 차이가 없었다(Table 3). 반면 미세혈관류 개수 변화에 있어서는 주사 후 3개월, 6개월째 모두 덱사메타손 삽입군이 베바시주맙 주입군에 비해 통계적으로 유의하게 우세한 효과를 보였다(Table 4). 망막 미세혈관류 회전율에 있어서, 덱사메타손 삽입군의 경우 주사 3개월째 미세혈관류 회전율이 0 미만인 경우가 26명 86.6%에서 6개월째 16명 53.3%로 감소하였고 베바시주맙 주입군 역시 주사 3개월째 17명 56.6%에서 6개월째 4명 13.3%로 감소하였으나 그 정도가 덱사메타손 삽입군에 비해 컸으며 두 그룹 간 차이는 통계학적으로 유의하였다(Table 5).

고 찰

망막 미세혈관류는 당뇨망막병증에서 가장 초기 임상증상으로 모세혈관폐쇄에 따른 부분적 저산소증에 대한 세포의 증식반응이거나 혈관주위세포가 손상된 위치의 모세혈

Table 1. Patients demographics

	Dexamethasone implant	Bevacizumab	p-value
Study population (n)	30	30	
Male:Female (n)	18:12	16:14	0.591
Mean age (years)	68.80 ± 7.18	62.30 ± 7.92	0.161*
Mean baseline BCVA (logMAR)	0.46 ± 0.53	0.37 ± 0.28	0.579*
Mean baseline CMT (μm)	403.85 ± 114.61	459.08 ± 104.90	0.243*
Initial number of MAs	33.42 ± 3.92	32.75 ± 2.81	0.131*

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.
BCVA = best corrected visual acuity; CMT = central macular thickness; MA = microaneurysm.
*Statistically significance is $p < 0.05$ Mann-Whitney U test.

Table 2. Best corrected visual acuity

	Baseline	3 months	6 months
Dexamethasone implant	0.46 ± 0.53	0.35 ± 0.39	0.23 ± 0.40
Bevacizumab	0.27 ± 0.28	0.33 ± 0.26	0.19 ± 0.15
p-value	0.547	0.186	0.419

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

관벽이 밖으로 돌출되어 나타나는 낭상(saccular)의 국소 병변이다. Stitt et al[18]에 의하면 당뇨병성 망막 미세혈관류는 inner retinal capillary plexus의 심부에서 나온 모세혈관계의 기능 없는 돌출이라 하였다. 이는 혈전에 의해 사라지기도 하며 또 다른 위치의 혈관에 생기기도 하는데, 이러한 변화를 통해 당뇨망막병증의 경과를 알 수 있으며[19] 미세혈관류 생성 속도는 경도에서 중등도의 비증식성 당뇨망막병증에서 clinically significant macular edema의 진행과도 연관이 있는 것으로 알려져 있다.[15] 또한 앞서 언급한 것처럼 미세혈관류의 개수는 당뇨망막병증의 진행과 퇴행 여부를 예측할 수 있게 하여 당뇨망막병증의 진행 및 악화를 예상할 수 있는 중요한 예후지표가 된다. 최근 여러 연구에서 미세혈관류 숫자뿐만 아니라 미세혈관류의 생성 및 소실과 연관된 미세혈관류 회전율이 당뇨망막병증의 진행과 황반부종에 대한 예측인자라는 것을 보여주었다.[12-16]

당뇨황반부종에 대한 치료 지표로서 기존에 알려져 있던 중심망막두께 외에 망막 미세혈관류 개수 및 회전율을 지표로 했던 여러 연구들이 있었는데, Choi et al[16]은 당뇨 망막병증 환자에서 유리체강 내 베바시주맙 주사 후 형광안저촬영을 비교하여 미세혈관류의 변화를 확인하였으며 이를 통해 유리체강 내 베바시주맙 주사가 당뇨망막병증 환자에서 신생혈관과 황반부종 감소뿐만 아니라 미세혈관류의 감소에도 효과적이며 추후 망막 내 미세혈관변화에 대한 전향적 분석을 위한 좋은 선행자료로 사용될 수 있는 가능성을 제시하였다. 또한 Leicht et al[17]은 당뇨황반부종 환자들을 대상으로 라니비주맙 주사 후 망막 미세혈관류 회전율을 비교하였고 라니비주맙 주사 후 망막 미세혈관류의 감소, 회전율의 증가를 보고하였으며 항혈관내피세포성장인자 주사가 안저의 변화를 attenuation하고 alignment를 유도한다는 것을 다시 한 번 보여주었다.

항혈관내피세포성장인자와 더불어 스테로이드 제제는 혈관누출과 황반부종에 관여하는 혈관내피성장인자를 포함한 혈관형성 사이토카인(angiogenic cytokine) 및 염증 사이토카인(inflammatory cytokine)의 방수 내 농도를 낮추는 것으로 알려져 있다.[20] 그중 덱사메타손 삽입물(Ozurdex®, Allergan)은 유리체 내에 주입되면 덱사메타손을 수개월 동안 서서히 방출하여 저농도로 유지시킬 수 있는 생분해성 삽입물이며 약 6개월간 유리체 내의 덱사메타손을 일정 농도 이상 유지시켜 줄 수 있다.[21] 덱사메타손을 수개월간 저농도로 서서히 방출하기 때문에 기존의 유리체 내 트리암시놀론 주사보다 안압 상승 및 백내장 발생의 부작용 빈도가 적은 것으로 알려져 있으며 당뇨황반부종의 1차 치료로도 효과가 있을 뿐 아니라, 레이저광응고술과 유리체 내 항혈관내피세포성장인자 주사에 반응하지 않는 당뇨황반부종 환자에게도 효과를 보여 불응성 환자에게 덱사메타손 삽입물의 유리체 내 주사는 유용한 치료가 될 수 있을 것으로 기대되고 있으며 실

Table 3. Central macular thickness (μm)

	Baseline	3 months	6 months
Dexamethasone implant	403.85 ± 114.61	264.25 ± 29.22	306.10 ± 32.27
Bevacizumab	459.08 ± 104.90	324.15 ± 64.85	334.56 ± 92.79
p-value	0.054	0.048*	0.122

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.
*Statistically significance is $p < 0.05$ Student *t*-test.

Table 4. Number of microaneurysms

	Baseline	3 months	6 months
Dexamethasone implant	33.42 ± 3.92	16.23 ± 4.12	18.52 ± 2.94
Bevacizumab	32.75 ± 2.81	21.25 ± 5.22	25.25 ± 3.02
p-value	0.169	0.048*	0.032*

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.
*Statistically significance is $p < 0.05$ Student *t*-test.

Table 5. Microaneurysm (MA) turnover

	3 months		6 months	
	MA turnover <0	MA turnover ≥0	MA turnover <0	MA turnover ≥0
Dexamethasone implant (n, %)	26 (86.6)	4 (23.4)	16 (53.3)	14 (46.7)
Bevacizumab (n, %)	17 (56.6)	13 (33.4)	4 (13.3)	26 (86.7)
p-value	0.041*		0.022*	

Values are presented as n (%) unless otherwise indicated.
*Statistically significance is $p < 0.05$ Student *t*-test.

제 임상에서도 유용하게 사용되고 있다.

본 연구에서는 이미 효과가 입증되고 널리 알려진 항혈관내피세포 성장인자인 베바시주맙과 최근 그 임상적 효용가치를 인정받고 있는 덱사메타손 삽입물을 당뇨황반부종의 치료로서 사용하였고 그 효과에 대한 지표로서 기존의 알려진 중심망막두께와 최근 대두되고 있는 미세혈관류의 개수 및 회전율을 이용하였다. 당뇨황반부종 환자에서 미세혈관류 회전율을 이용해 베바시주맙과 덱사메타손 삽입물의 효과를 비교한 연구는 많지 않았기에 이에 대한 비교는 그 의미가 있을 것으로 생각된다.

최대교정시력의 경우, 주사 후 3개월, 6개월째 두 그룹 모두 시력 호전을 보였으며 덱사메타손 삽입물이 베바시주맙보다 더 큰 폭의 시력 호전을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 최근 발표된 BEVORDEX Study[22]에서 diabetic macular edema 환자들에게 Ozurdex Sustained Release Dexamethasone Intravitreal Implant와 베바시주맙 주사 후 2년간 Vision-Related Quality of Life (VRQoL) Outcomes를 조사하였는데 두 군 모두 유의하고 비슷한 호전을 보였고 두 그룹 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

중심망막두께의 경우 두 군 모두 주사 후 3개월째 호전을 보이다 6개월째 약간 증가하는 양상을 보였는데, 주사 3개월째는 덱사메타손 삽입물이 베바시주맙에 비해 통계적으로 유의하게 우세한 효과를 보였으나 6개월째는 두 군 간 유의한 차이가 없었다. BEVORDEX Study[22] 결과에 따르면 처음 12개월은 덱사메타손 삽입물이 유의하게 큰 감소를 보였으나 시간이 지나면서 베바시주맙이 따라잡는 양상을 보여 24개월째에는 두 그룹 간 차이가 없었고 경과관찰이 끝나는 시기에 중심망막두께에 차이가 없다는 점은 본 연구의 결과와 일치하였다.

망막 미세혈관류 개수는 주사 후 3개월째 두 그룹 모두 주사에 대한 효과를 보이며 감소하다 6개월째 약간 증가하는 양상을 보였는데, 3개월, 6개월째 모두 덱사메타손 삽입군이 베바시주맙 주입군에 비해 통계적으로 유의한 효과를 보였다. 미세혈관류 회전율의 경우, 미세혈관류 생성률보다 소실률이 더 큰 경우, 즉 미세혈관류 회전율이 0 미만인 경우가 덱사메타손 삽입군에서 주사 후 3개월째 86.6%에서 6개월 53.3%로 감소하였는데, 감소한 미세혈관류 회전율만큼 망막의 역동성이 줄어들었음을 시사하며 주사효과가 감소했음을 짐작할 수 있다. 하지만 베바시주맙 주입군의 경우 주사 후 3개월째 56.6%에서 6개월째 13.3%로 더 큰 폭으로 감소하였고 이러한 회전율의 급감은 덱사메타손에 비해 망막의 역동성과 주사효과가 더 빠르게 감소한 결과로 생각해 볼 수 있다. 결론적으로 주사 후 3개월, 6개월째 모두 망막 미세혈관류 회전율에 있어, 덱사메타손 삽입군이 베바시주맙 주입군에 비해 더 유의한 효과를 보였다. 이는 덱사메타손 삽입군의 항혈관내피세포성장인자 효과(anti-vascular endothelial growth factor effect)와 사이토카인 억제 효과(anti-cytokine effect)로 인해 망막의 모세혈관 및 혈관주위 세포에 미치는 혈관 손상 및 내피세포 증식반응의 억제 결과로 생각해 볼 수 있다.

결론적으로 당뇨황반부종의 치료로서 덱사메타손 삽입물과 베바시주맙 주입 후 그 반응에 대한 평가지표인 중심망막두께와 망막 미세혈관류 회전율을 비교해 볼 때, 3개월 정도의 단기 효과에 있어서는 두 지표 간에 큰 차이가 없었지만, 6개월 이상의 효과에 있어서, 중심망막두께보다 망막 미세혈관류 회전율이 주사반응에 대한 평가로써 조금 더 연관성이 있을 수 있다고 생각된다. 따라서 치료 전과 후에 미세혈관류를 측정하는 것이 치료 반응을 평가하는 데 있어 매우 유용하며 그 임상적 의의가 높다고 생각된다. 하지만 1년 혹은 더 장기간의 경과관찰 결과는 다를 수 있으므로 추가적인 고찰이 필요할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 본 연구는 미세혈관류 회전율을 형광안저혈관 조영 촬영을 통해 수동으로 평가하였으나 앞으로 Retmarker diabetic retinopathy (DR) imaging 기술 등을 이용하여 좀 더 정확하고 빠른 분석 및 연구가 이루어질 것으로 기대되며 추후 중심망막두께, 망막 미세혈관류 회전율 외에도 치료 반응에 대한 더 많은 지표들의 장기적인 고찰이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) Harris MI. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. Diabetes Care 1998;21 Suppl 3:C11-4.
2) Kim HK, Oh TS, Lee SM, Lee JB. The initial fundus examinationand severity of diabetic retinopathy at a primary eye clinic. J Korean Ophthalmol Soc 2005;46:982-8.
3) Arevalo JF, Garcia-Amaris RA. Intravitreal bevacizumab for diabetic retinopathy. Curr Diabetes Rev 2009;5:39-46.
4) Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:80-6.
5) Han HC, Bang JW, Yum JH, et al. A case of acute endophthalmitis following a dexamethasone intravitreal implant. J Korean Ophthalmol Soc 2013;54:1939-44.
6) Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Randomized controlled study of an intravitreous dexamethasone drug delivery-system in patients with persistent macular edema. Arch Ophthalmol 2007;125:309-17.
7) 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.
8) Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab

(Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. Retina 2006;26:999-1005.
9) Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. Ophthalmology 2007;114:743-50.
10) Nunes S. Ribeiro L, Lobo C, Cunha-Vaz J. Three different phenotypes of mild nonproliferative diabetic retinopathy with different risks for development of clinically significant macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:4595-604.
11) Cunha-Vaz J. Characterization and relevanceof different diabetic retinopathy phenotypes. Dev Ophthalmol 2007;39:13-30.
12) Nunes S, Pires I, Rosa A, et al. Microaneurysm turnover is a biomarker for diabetic retinopathy progression to clinically significant macular edema: findings for type 2 diabetics with nonproliferative retinopathy. Ophthalmologica 2009;223:292-7.
13) Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Microaneurysms in the development of diabetic retinopathy (UKPDS 42). UK Prospective Diabetes Study Group. Diabetologia 1999;42:1107-12.
14) Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE. The relationship of retinal microaneurysm counts to the 4-year progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1989;107:1780-5
15) Haritoglou C, Kernt M, Neubauer A, et al. Microaneurysm formation rate as a predictive marker for progression to clinically significant macular edema in nonproliferative diabetic retinopathy. Retina 2014;34:157-64.
16) Choi CW, Lee SJ, Kang HR, Yang YS. The change of microaneurysm in diabetic retinopathy patients who undergo intravitreal avastin (bevacizumab) injection. J Korean Ophthalmol Soc 2014;55:1481-6.
17) Leicht SF, Kernt M, Neubauer A, et al. Microaneurysm turnover in diabetic retinopathy assessed by automated RetmarkerDR image analysis--potential role as biomarker of response to ranibizumab treatment. Ophthalmologica 2014;231:198-203.
18) Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development indiabetic patients. Br J Ophthalmol 1995;79:362-7.
19) Ribeiro ML, Nunes SG, Cunha-Vaz JG. Microaneurysm turnoverat the macula predicts risk of development of clinically significant macular edema in persons with mild nonproliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care 2013;36:1254-9.
20) Sohn HJ, Han DH, Kim IT, et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2011;152:686-94.
21) Pardo-López D, Francés-Muñoz E, Gallego-PinazoR, Díaz-Llopis M. Anterior chamber migration of dexametasone intravitreal implant (Ozurdex(R)). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012;250:1703-4.
22) Aroney C, Fraser-Bell S, Lamoureux EL, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016;57:5541-6.

= 국문초록 =

당뇨황반부종의 치료로서 덱사메타손 및 베바시주맙 주입 시 미세혈관류 회전율의 변화

목적: 당뇨황반부종의 치료로 유리체강 내 덱사메타손 삽입물과 유리체강 내 bevacizumab을 주입했을 때 망막 미세혈관류 회전율 및 망막두께 변화를 비교하고자 하였다.
대상과 방법: 당뇨황반부종을 진단받은 60안을 유리체 내 덱사메타손 삽입군(A그룹)과 베바시주맙 주입군(B그룹)으로 나누어 치료하였으며, 이들을 대상으로 시술 전, 시술 3개월 후, 시술 6개월 후의 망막 미세혈관류 생성률, 소실률 및 회전율(망막 미세혈관류 회전율[Microaneurysm turnover]은 미세혈관류의 생성률과 소실률의 합으로 정의하였으며 소실률이 생성률보다 큰 경우[소실률은 음의 값으로 정의], 즉 미세혈관 회전율이 0 미만일 경우 망막 미세혈관류가 줄어든 것으로 판단하였다)과 중심망막두께를 조사하고, 그 변화를 분석하였다.
결과: A그룹의 경우 망막 미세혈관류 회전율이 0 미만인 경우가 주사 3개월째 86.6%에서 주사 6개월째 53.3%로 감소하였고, B그룹 역시 3개월째 56.6%, 6개월째 13.3%로 감소하였다. 하지만 그 감소 정도가 A그룹과 비교하여 더 컸으며 두 군 간 차이는 통계학적으로 유의하였다(p=0.014). 중심망막두께의 경우, 주사 3개월째 두 군 모두 감소를 보였으며 A그룹이 B그룹에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보였으나 주사 6개월째에는 두 군 간 유의한 차이가 없었다.
결론: 당뇨황반부종의 치료로서 덱사메타손 삽입물과 베바시주맙 주입 후 그 반응에 대한 평가지표인 중심망막두께와 망막 미세혈관류 회전율을 비교해 볼 때, 3개월 정도의 단기 효과에 있어서는 두 지표 간에 큰 차이가 없지만 6개월 이상 효과의 경우에는, 중심망막두께보다 망막 미세혈관류 회전율이 주사반응에 대한 평가로써 조금 더 큰 연관성이 있을 수 있다고 생각된다. 앞으로 미세혈관류 회전율이 치료 반응에 미치는 영향에 대한 더 많은 장기간의 고찰이 필요할 것으로 생각된다.
〈대한안과학회지 2018;59(4):332–337〉