

당뇨황반부종에서 유리체강내 덱사메타손삽입물 치료의 1년 효과

One-year Outcome of Intravitreal Dexamethasone Implant for Diabetic Macular Edema Patients

박노해¹ · 곽현덕¹ · 윤창기¹ · 이지은³ · 사공민⁴ · 이상준⁵ · 이주은⁶ · 김건형⁷ · 김현웅²

No Hae Park, MD¹, Hyun Duck Kwak, MD¹, Chang Ki Yoon, MD¹, Ji Eun Lee, MD, PhD³, Min Sagong, MD, PhD⁴, Sang Joon Lee MD, PhD⁵, Joo Eun Lee, MD, PhD⁶, Kun Hyung Kim, MD⁷, Hyun Woong Kim, MD, PhD²

인제대학교 의과대학 부산백병원 안과학교실¹, 인제대학교 의과대학 해운대백병원 안과학교실², 부산대학교 의학전문대학원 안과학교실³, 영남대학교 의과대학 안과학교실⁴, 고신대학교 의과대학 안과학교실⁵, 제승연안과⁶, 인제대학교 의과대학 환경산업의학연구소⁷

Department of Ophthalmology, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine¹, Busan, Korea

Department of Ophthalmology, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine², Busan, Korea

Department of Ophthalmology, Pusan National University School of Medicine³, Yangsan, Korea

Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine⁴, Daegu, Korea

Department of Ophthalmology, Kosin University College of Medicine⁵, Busan, Korea

Jea Seung Youn's Eyeclinic⁶, Busan, Korea

Institute of Environmental and Occupational Medicine, Department of Occupational and Environmental Medicine,

Inje University College of Medicine⁷, Busan, Korea

Purpose: The 1-year outcomes of intravitreal dexamethasone implants in diabetic macular edema (DME) patients were evaluated.

Methods: The medical records of 67 patients (70 eyes) with DME were reviewed retrospectively. All patients were treated with intravitreal dexamethasone implants more than twice a year and followed up for at least 1 year from the first dexamethasone implant injection. The best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), and intraocular pressure (IOP) were measured at every visit after the first injection. Adverse effects, including cataract formation and elevation of IOP, were analyzed.

Results: The mean patient age was 58.72 ± 9.91 years and 38 patients were male. The average number of injections was 2.73 ± 0.65 and the interval between injections was 21.52 ± 8.47 weeks. The average baseline BCVA and CMT were 0.59 ± 0.30 logMAR and 457.17 ± 133.10 μ m, respectively. The BCVA was significantly improved from 3 months after the first injection, but this result did not last for 1 year. The CMT was significantly decreased compared to baseline for 1 year ($p < 0.001$). Group analysis revealed that the BCVA improved significantly in the group with HbA1c $< 8.1\%$ compared to the group with HbA1c $\geq 8.1\%$ ($p = 0.044$), and the CMT improved significantly in the group with absent subretinal fluid compared to the group with the presence of subretinal fluid ($p = 0.009$). An elevated IOP was observed in 18 eyes (24%), and cataract formation was observed in 10 eyes (14%).

Conclusions: Intravitreal dexamethasone implants resulted in visual acuity stabilization and macular edema reduction in patients with DME.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(2):135-143

Keywords: Dexamethasone, Diabetes mellitus, Macular edema

■ Received: 2018. 7. 26.

■ Revised: 2018. 10. 2.

■ Accepted: 2019. 1. 24.

■ Address reprint requests to Hyun Woong Kim, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, #875 Haeundae-ro, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea
Tel: 82-51-797-2310, Fax: 82-51-797-2030
E-mail: maekbak@hanmail.net

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

당뇨황반부종은 활동기 연령에서 중등도 이상의 시력저하를 일으키는 가장 흔한 원인이며 당뇨병망막병증 환자의 20% 정도에서 황반부종이 발생한다고 알려져 있다.¹ 또한 당뇨황반부종 환자의 50%는 진단 후 2년 이내에 Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) 시력표에서 2줄 이상의 시력저하가 나타난다는 보고가 있을 정도로 당뇨황

© 2019 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.

반부종은 심각한 시력저하를 유발한다.² 당뇨병반부종에 대한 최초의 치료로는 황반 국소레이저치료가 이용되었으며 ETDRS에서는 황반 국소레이저치료가 중등도 이상의 시력 손상의 발생 빈도를 절반으로 줄인다고 보고한 바 있다.³

당뇨황반부종의 발병기전으로 알려진, 망막 허혈에 의해 이차적으로 생성되는 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 망막 혈관내피세포의 구조적 변화를 유발하여 혈관 투과성을 증가시키고 세포 사이 간질액의 축적 및 사이토카인, 프로스타글란딘 등을 매개로 한 염증 반응을 유발한다.⁴ 항혈관내피세포성장인자(anti-VEGF)인 베바시주맵(Avastin®, Genentech, South San Francisco, CA, USA), 라니비주맵(Lucentis®, Genentech), 애플리버셉트(Eylea®, Regeneron, Tarrytown, NY, USA) 등의 유리체강내 주입술은 당뇨병반부종에서 중심황반두께를 감소시키며 유의한 시력 개선 효과가 있음이 보고되었다.⁵⁻⁷ 하지만 장기간에 걸친 항혈관내피세포성장인자 치료는 내성을 유발할 수 있으며 반복된 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술은 외래 방문 횟수 및 치료 비용의 증가를 수반한다.⁸ 스테로이드 제제는 혈관 누출과 황반부종에 관여하는 혈관내피성장인자를 포함한 혈관형성 사이토카인 및 염증 사이토카인의 농도를 낮추는 것으로 알려져 있다.⁹ 스테로이드 제제인 유리체강내 트리암시놀론 아세토나이드 주입술의 당뇨병반부종에 대한 치료 효과가 보고되었으나 약물 주입에 따른 백내장의 진행, 안압상승 등의 부작용 또한 보고된 바 있다.^{10,11}

유리체강내 텍사메타손삽입물(Ozurdex®, Allergan, Irvine, CA, USA)은 생분해성 약물 전달 시스템으로 700 µg의 dexamethasone을 유리체강 내로 방출하며 임상적으로 당뇨병반부종, 비감염성 후부 포도막염, 망막정맥폐쇄에 의한 황반부종의 치료에 이용되고 있다.^{12,13} 국외의 보고로는 Boyer et al¹⁴이 당뇨병반부종에서 텍사메타손삽입물 치료에 대한 무작위 대조시험의 3년 결과를 발표하였으며 위약군에 비하여 시력과 중심황반두께의 호전에 있어 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 국내에서는 당뇨병반부종에서 유리체강내 텍사메타손삽입물 1회 주사 후 6개월 효과에 대한 다기관 연구가 있었고,¹⁵ 망막중심정맥폐쇄에서 2회 이상 주사 후 1년 이상 효과에 대한 연구¹⁶와 유리체강내 텍사메타손삽입물 주사 후 안압상승을 1년간 경과 관찰한 보고가 있었다.¹⁷ 하지만 현재까지 당뇨병반부종에서 2회 이상 주사 후 1년 이상의 치료 효과에 대한 보고는 없었다. 이에 저자들은 당뇨병반부종에서 유리체강내 텍사메타손삽입물 치료를 최소 2회 이상 시행 후 1년간 경과 관찰을 시행받은 환자들을 대상으로 유리체강내 텍사메타손삽입

물 치료의 장기 효과와 안전성을 알아보려고 하였으며, 치료 효과에 영향을 주는 인자에 대해서도 알아보려고 하였다.

대상과 방법

인제대학교 부산백병원, 인제대학교 해운대백병원, 부산대학교병원, 고신대학교병원, 영남대학교병원을 포함하는 총 5개 병원에서 2012년 3월부터 2016년 5월까지 안과 진료를 받은 환자 중 당뇨병반부종으로 유리체강내 텍사메타손삽입물(오저덱스; Ozurdex®, Allergan, Irvine, CA, USA) 주입술을 1년 동안 2회 이상 시행받은 환자들의 의무기록

Table 1. Baseline characteristics of enrolled patients

Baseline characteristic	70 eyes (n = 67)
Sex (male)	38 (56.7)
Age (years)	58.7 ± 9.9
Mean duration of DM (years)	10.6 ± 8.0
HbA1c (%)	7.9 ± 1.7
Type of DME	
Focal DME	41 (58.5)
Diffuse DME	29 (41.5)
Lens status (phakic/pseudophakic)	47/23 (67.1/32.9)
Previous treatment for DME	
Treatment of naive	17 (24.2)
Macular laser treatment	8 (11.4)
Anti-VEGF	43 (61.4)
Triamcinolone acetonide	7 (10.0)
Mean BCVA (logMAR)	0.59 ± 0.30
Mean CMT (µm)	457.1 ± 133.0
Mean IOP (mmHg)	15.4 ± 3.1
Presence of SRF	26 (37.1)

Values are presented as mean ± standard deviation or n (%).

DM = diabetes mellitus; DME = diabetic macular edema; VEGF = vascular endothelial growth factor; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; CMT = central macular thickness; IOP = intraocular pressure; SRF = subretinal fluid.

Table 2. Adverse effects of ozurdex injection and results on the injection number and the interval during follow-up period

Statistic	70 eyes (n = 67)
Number of ozurdex injection	2.7 ± 0.6
Duration between injections (weeks)	21.5 ± 8.4
IOP elevation	18 (27.3)
Cataract progression	10 (10.0)
Anti-VEGF injection	17 (24.2)
Macular laser treatment	8 (11.4)

Values are presented as mean ± standard deviation or n (%).

IOP = intraocular pressure; VEGF = vascular endothelial growth factor.

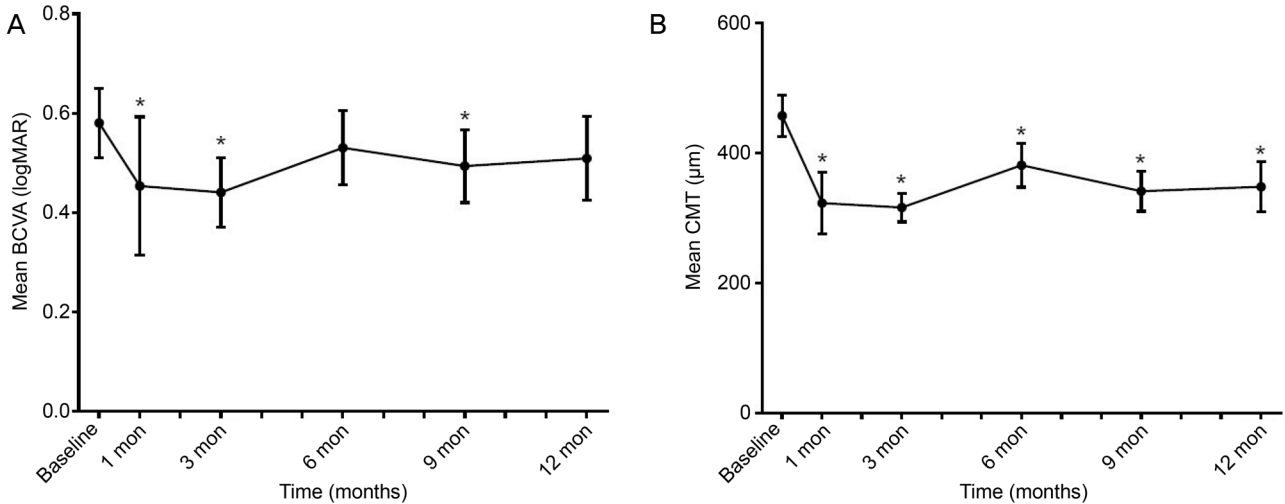


Figure 1. BCVA and CMT results. (A) BCVA was significantly increased at 1, 3, 9 months after the first injection. (B) CMT was decreased at 1, 3, 6, 9, 12 months after the first injection. BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; CMT = central macular thickness; mon = month(s). * $p < 0.05$, against baseline by paired t -test.

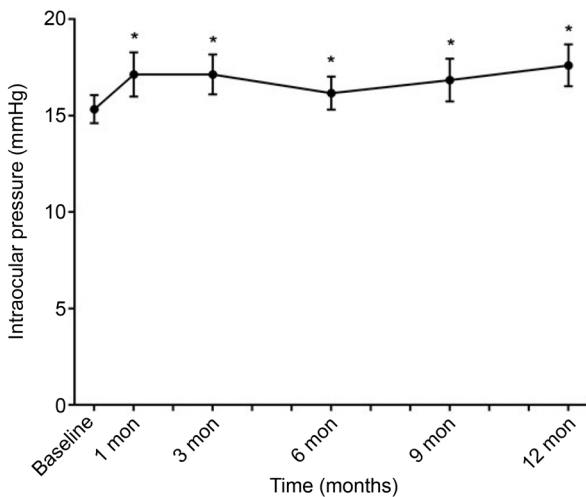


Figure 2. Mean changes in the intraocular pressure. Mean changes in the intraocular pressure was significantly increased at 1, 3, 6, 9, 12 months after the first injection. mon = month(s). * $p < 0.05$, against baseline by paired t -test.

을 후향적으로 분석하였다. 당뇨황반부종의 진단은 18세 이상의 1형 또는 2형 당뇨가 있으며 ETDRS에서 정의한 임상적으로 유의한 황반부종을 동반한 환자로서 하였다. 유리체강내 오저텍스주입술 이전 당뇨황반부종에 대한 황반 국소레이저치료, 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술, 유리체강내 트리암시놀론 아세트나이드 주입술을 시행 받은 경우를 포함하였으며 경과 관찰기간 중 당뇨황반부종에 대한 오저텍스주입술 외의 치료를 받은 경우도 모두 포함하였다. 하지만 당뇨황반부종 외에 중심황반두께에 영향을 줄 수 있는 망막전막, 유리체황반견인, 활성화된 안내

염증 또는 조절되지 않는 녹내장이 있는 경우, 무수정체 환자들은 제외하였다.

모든 환자들의 시술 전 전신질환의 과거력, 안과적 질환의 과거력, 당뇨황반부종 치료력, 당화혈색소 수치 등을 확인하였다. 시술 전과 시술 후 1, 3, 6, 9, 12개월의 최대교정시력, 중심황반두께 및 안압을 측정하였으며, 정확한 시점에 경과 관찰이 이루어지지 않았을 경우, 가장 가까운 시점의 관찰값을 이용하였으며 2주 이상의 오차가 발생할 경우 결측값으로 처리하였다. 최대교정시력은 snellen 시력표를 이용하여 측정된 값을 logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) 시력으로 환산하였고, 중심황반두께는 파장영역 빛간섭단층촬영검사를 통해 측정하였으며 Cirrus OCT® (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)를 사용하였다. 안압 측정은 비접촉안압계를 사용하였으며, 세극등현미경검사를 통해 백내장 진행 및 전안부검사를 시행하였다.

시술 전을 기준으로 하여 시술 후 1, 3, 6, 9, 12개월의 최대교정시력과 중심황반두께의 평균 변화를 분석하였고, 백내장 진행 여부, 안압변화 및 안압하강 약물의 사용 여부도 확인하였다. 또한 오저텍스주입술 이전 당뇨황반부종에 대한 치료 여부, 수정체 상태, 유리체절제술 여부, 망막하액의 존재 여부, 당뇨황반부종의 형태, 당화혈색소 수치에 따른 최대교정시력과 중심황반두께의 변화도 비교 분석하였다. 당뇨황반부종의 형태는 부종의 범위가 2 유두면적 미만인 경우 국소황반부종, 2 유두면적 이상인 경우 확산황반부종으로 분류하였다.¹⁵

최대교정시력과 중심황반두께의 시간 경과에 따른 변화는 연구 시작 시점과 관찰 시점에서의 측정값 차이를 paired

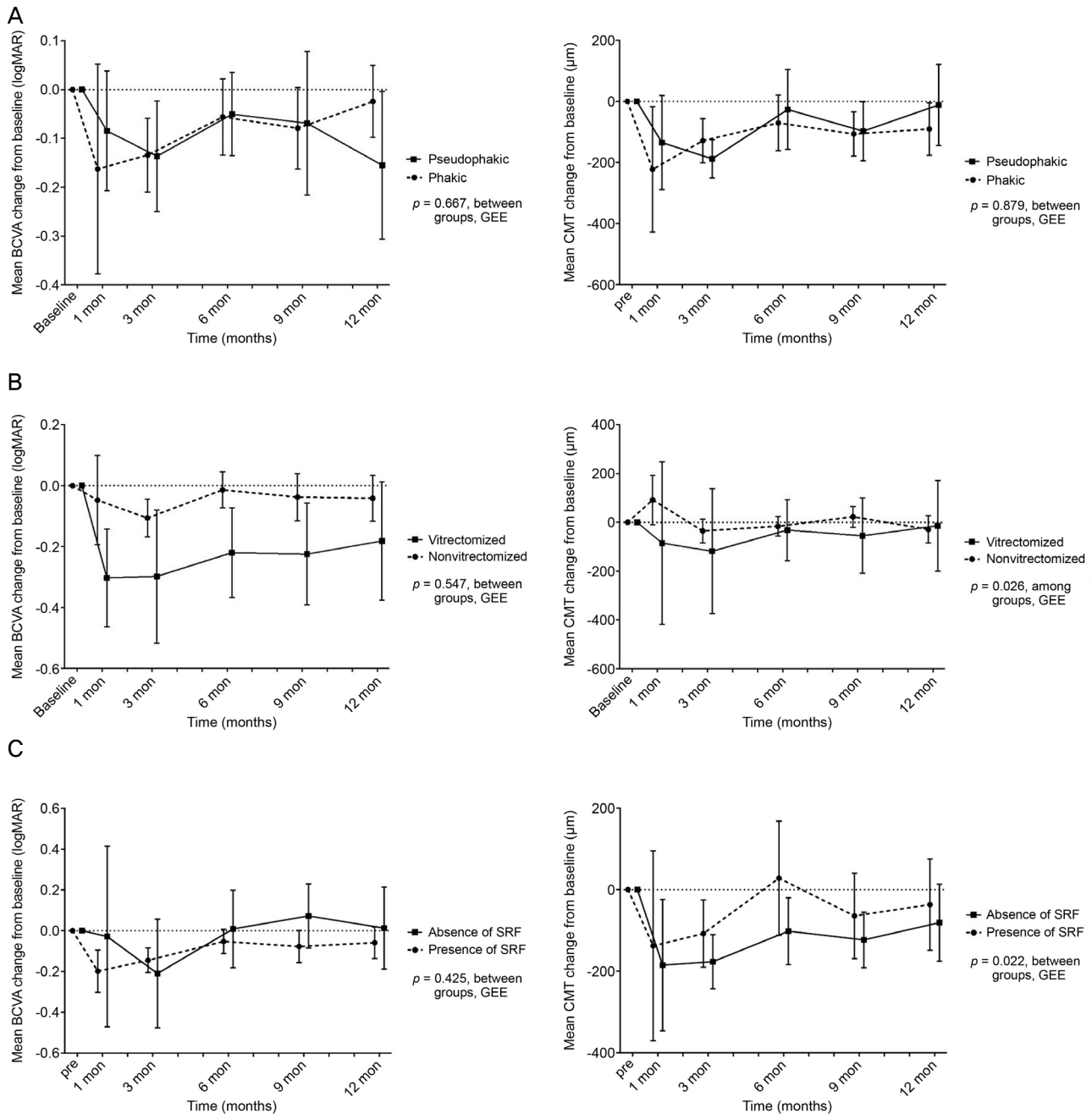


Figure 3. Univariate analysis (by GEE) for BCVA and CMT change from baseline. (A) Pseudophakic eyes showed no significant difference in BCVA and CMT compared to phakic eyes. (B) Vitrectomized eyes showed no significant difference in BCVA but significantly large decrease in CMT compared to non-vitrectomized eyes. (C) Absence of SRF group showed no significant difference in BCVA but significantly large decrease in CMT compared to the presence of SRF group. (D) Focal DME eyes showed significant increase in BCVA but no difference in CMT compared to diffuse DME eyes. (E) HbA1c < 8.1% group showed significant improvement of BCVA as well as decrease of CMT compared to HbA1c \geq 8.1% group. BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; GEE = generalized estimating equation; mon = month(s); CMT = central macular thickness; SRF = subretinal fluid; DME = diabetic macular edema.

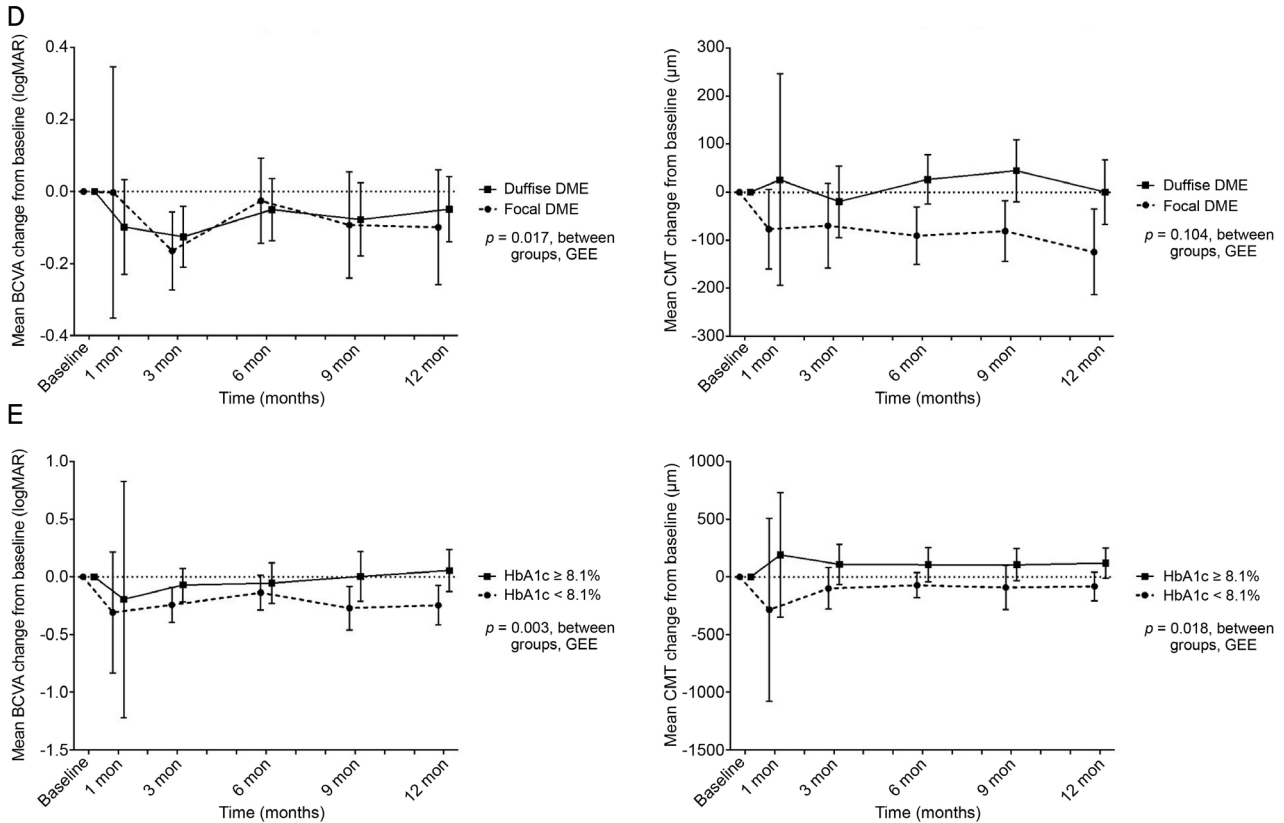


Figure 3. Continued.

t -test를 이용하여 검정하였다. 또한 당뇨병반부종에 대한 기존 치료 유무, 수정체안과 인공수정체안, 유리체절제술 시행 여부, 망막하액의 존재 여부, 당뇨병반부종의 형태, 당화혈색소 수치에 따른 최대교정시력과 중심황반두께 변화의 차이를 알아보기 위해 최대교정시력과 중심황반두께의 집단 사이 전체 평균(grand mean)의 차이를 일반화 추정 방정식(generalized estimating equation)으로 분석하였으며, 각각의 인자에 대한 단변량 분석과 다변량 분석을 시행하였다. 통계 분석은 IBM SPSS ver. 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였으며, 모든 경우에 p 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다. 본 연구는 인제대학교 부산백병원 생명윤리위원회의 승인을 받아 진행되었다.

결 과

5개 기관의 총 67명(70안)의 환자들이 연구에 포함되었으며, 이 중 남성이 38명, 여성이 29명이었다. 평균 연령은 58.7 ± 9.9 세였고, 당뇨병의 유병기간은 평균 10.6 ± 8.0 년이었다. 70안 중 인공수정체안은 23안(32.9%)이었고, 15안(21.4%)은 유리체절제술을 시행받은 과거력이 있었으며,

유리체절제술을 시행받은 15안 중 13안이 인공수정체안이 었다. 50안(71.4%)에서 오저텍스 치료 이전에 당뇨병반부종에 대해 치료받은 과거력이 있었으며, 국소 황반레이저 치료가 8안(11.4%), 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술이 43안(61.4%), 유리체강내 트리암시놀론 아세트나이드 주입술이 7안(10.0%)이었다. 첫 오저텍스주입술 이전의 최대교정시력(logMAR)은 평균 0.59 ± 0.30 이었고, 중심황반두께는 평균 $457.1 \pm 133.0 \mu\text{m}$ 였다. 안압은 평균 $15.45 \pm 3.17 \text{ mmHg}$ 였으며, 26안(37.1%)에서 망막하액이 있었다. 경과 관찰기간 동안 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술이 17안(24.2%)에서 시행되었고, 국소 황반레이저 치료는 8안(11.4%)에서 추가로 시행되었으며, 2안(2.8%)에서는 두 가지 치료가 병행되었다(Table 1, 2).

1년 동안 평균 2.7 ± 0.6 회의 오저텍스주입술이 시행되었으며, 오저텍스주입술 간의 간격은 평균 21.5 ± 8.4 주였다. 최대교정시력은 오저텍스주입술 후 1개월, 3개월에 각각 0.45 ± 0.27 , 0.44 ± 0.25 로 주입술 전과 비교하여 유의한 호전을 보였으나($p=0.038$, $p<0.001$), 6개월째에는 0.53 ± 0.31 로 유의한 호전을 보이지 않았다($p=0.066$). 9개월째에 0.49 ± 0.29 로 유의한 호전을 보이다가 12개월째에는 0.50 ± 0.31 로 호전을 보였으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.036$,

$p=0.055$) (Fig. 1). 12개월째에 1줄 이상 호전은 12안(17.1%), 2줄 이상 호전은 22안(31.4%)이었으며, 시력이 악화된 경우는 21안(30.0%)이었다. 중심황반두께는 첫 주입술 후 모든 구간에서 시술 전에 비해 유의한 감소를 보였으며, 시술 후 3개월째에 $345.1 \pm 121.7 \mu\text{m}$ 로 가장 낮은 값을 보였고(Fig. 2), 10안(14.2%)에서만 12개월째에 중심황반두께 증가가 관찰되었다.

안압은 오저텍스주입술 후 모든 구간에서 유의한 증가를 보였으나 22 mmHg 이상의 안압증가는 18안(24%), 30 mmHg 이상의 증가는 4안에서 관찰되었다. 4안 모두 안압하강제 사용 이후 정상 안압으로 조절되었다. 47안의 수정체안 중에서 10안은 수정체 혼탁이 진행하였고 5안은 평균 9개월째에 백내장수술을 시행받았다. 안내염, 유리체출혈, 망막 박리 등의 심각한 시력 상실을 유발하는 부작용은 관찰되지 않았다(Table 2).

최대교정시력에 대한 단변량 분석 결과, 유리체강내 오저텍스주입술 시행 이전의 치료 여부에 따른 차이는 없었으며($p=0.739$), 수정체안과 인공수정체안에 따른 차이와 유리체 절제술 시행 여부에 따른 차이도 없었다($p=0.677$, $p=0.547$). 망막하액의 유무에 따른 비교에서도 유의한 시력 차이를 보이지 않았으나($p=0.425$), 당뇨황반부종의 형태에 따른 비교에서 국소 당뇨황반부종에서 확산 당뇨황반부종에 비해

유의한 시력호전을 보였다($p=0.017$). 또한 당화혈색소 수치의 중앙값인 8.1%를 기준으로 분류하였을 때, 8.1% 미만인 군에서 8.1% 이상인 군에 비해 유의하게 더 많은 시력 호전이 있었다($p=0.003$) (Fig. 3).

중심황반두께에 대한 단변량 분석 결과 유리체강내 오저텍스주입술 시행 이전 치료 경험과 수정체 상태에 따른 차이는 없었으나 유리체절제술을 시행받았던 군에서 유리체 절제술을 시행받지 않았던 군보다 유의한 중심황반두께의 감소를 보였다($p=0.748$, $p=0.879$, $p=0.026$). 또한 망막하액이 없는 경우 망막하액이 있는 경우에 비해 유의한 중심황반두께의 감소를 보였으나($p=0.022$), 당뇨황반부종 형태에 따른 차이는 없었다($p=0.104$). 당화혈색소 수치에 따른 비교에서 8.1% 미만 군에서 8.1% 이상 군보다 중심황반두께가 유의하게 감소하였다($p=0.018$) (Fig. 3).

시력에 대한 다변량 분석에서는 당화혈색소 수치가 8.1% 미만인 군에서 당화혈색소 수치가 8.1% 이상인 군에 비해 유의한 시력호전을 보였으며($p=0.044$), 다른 요인들은 통계적으로 유의한 영향이 없었다(Table 3). 중심황반두께에 대한 다변량 분석에서는 황반하액이 없는 경우에서 있는 경우보다 유의한 중심황반두께 감소를 보였다($p=0.009$) (Table 4).

Table 3. Multivariate analysis (by GEE) for BCVA change from baseline

Estimate	B	S.E.	95% CI		p-value*
			Lower	Upper	
Treatment naive vs. non-naive	-0.006	0.880	-0.178	0.167	0.946
Pseudophakic vs. phakic	0.052	0.075	-0.097	0.201	0.494
Vitrectomized vs. non-vitrectomized	-0.072	0.064	-0.199	0.054	0.263
Presence vs. absence of SRF	0.071	0.045	-0.017	0.160	0.114
Diffuse vs. focal type of DME	0.113	0.089	-0.062	0.288	0.205
HbA1c $\geq 8.1\%$ vs. HbA1c $< 8.1\%$	0.176	0.087	0.005	0.348	0.044

GEE = generalized estimating equation; BCVA = best corrected visual acuity; B = beta coefficient; S.E. = standard error; CI = confidence interval; SRF = subretinal fluid; DME = diabetic macular edema.

*Wald statistics of GEE.

Table 4. Multivariate analysis (by GEE) for CMT change from baseline

Estimate	B	S.E.	95% CI		p-value*
			Lower	Upper	
Treatment naive vs. non-naive	20.481	63.8768	-104.715	145.678	0.748
Pseudophakic vs. phakic	27.931	28.8488	-28.612	84.474	0.333
Vitrectomized vs. non-vitrectomized	-25.394	29.3174	-82.855	32.067	0.386
Presence vs. absence of SRF	110.108	42.3790	27.047	193.170	0.009
Diffuse vs. focal type of DME	-47.027	43.0943	-131.490	37.436	0.275
HbA1c $\geq 8.1\%$ vs. HbA1c $< 8.1\%$	76.008	41.9115	-6.137	158.153	0.070

GEE = generalized estimating equation; CMT = central macular thickness; B = beta coefficient; S.E. = standard error; CI = confidence interval; SRF = subretinal fluid; DME = diabetic macular edema.

*Wald statistics of GEE.

고 찰

당뇨항반부종에서 유리체강내 오저텍스주입술의 효과와 안전성에 대한 연구는 수차례 보고된 적 있으나 국내에서는 1년 이상 경과 관찰에 대한 연구는 진행된 바가 없었다. 또한 당뇨병반부종에서 항혈관내피세포성장인자 치료의 대안으로서 오저텍스의 효과에 대한 많은 임상 연구가 있지만 실제 진료 환경에서 환자의 치료 효과, 순응도를 반영하지 못하는 경우가 많다. 본 연구는 당뇨병반부종 환자를 대상으로 유리체강내 오저텍스주입술 시행 후 1년까지 비교적 장기간의 결과를 분석하였으며 시행 전 유리체절제술, 백내장수술 등에 따른 영향도 분석하였다.

시력은 시술 후 3개월까지는 유의한 호전이 있었으나 6개월째에는 유의한 호전을 보이지 않았고, 9개월째에 다시 호전을 보이다가 12개월째에는 다시 저하되는 양상이었다. 그러나 12개월째에도 통계적 유의성은 없으나 logMAR 시력 0.50 ± 0.31 로 시술 전 시력인 0.59 ± 0.30 에 비하여 호전을 보였다. 중심황반두께도 시력과 유사한 양상의 변화를 보이며 3개월째까지 감소를 보이다가 6개월째부터는 증가하여 유지되는 양상을 보였으나 12개월째까지 전체 관찰 기간에서 시술 전과 비교하여 유의한 감소를 나타냈다. 이는 오저텍스의 약물효과 지속기간이 3-4개월 정도 지속된다는 기존의 연구 결과와 일치하며 Boyer et al¹⁴이 발표한 오저텍스주입술 3년 경과 관찰 결과와 국내에서 발표된 6개월 경과 관찰 결과와도 유사한 양상을 보였다.¹⁵

안압의 상승은 유리체강내 스테로이드주입술의 흔한 합병증이며 오저텍스의 경우 트리암시놀론 아세트나이드와 비슷한 정도의 안압상승 효과가 있으나, 비교적 일시적이고 안압하강 약물로 조절이 잘 된다고 알려져 있다.^{18,19} 본 연구에서도 이전 연구와 유사한 비율로 안압상승이 관찰되었으나 전체 경과 관찰기간 동안 4안에서만 30 mmHg 이상의 안압상승이 관찰되었고, 단일 또는 두 가지의 안압하강 점안제 사용 후 조절이 되었으며 수술이 필요한 경우는 없었다. 또한 이러한 환자들에서 안압상승으로 인한 시신경 유두비 증가나 망막신경섬유층 결손의 급격한 진행은 관찰되지 않았다. 한편 백내장의 진행은 연구에 따라 13%에서 23%까지 발생하는 것으로 보고되었는데,^{20,21} 본 연구에서도 보고된 것과 비슷한 수준인 14%에서 백내장이 진행하였으며 5안에서는 백내장수술이 시행되었다.

본 연구에서는 이전의 6개월마다 오저텍스주입술을 시행하였던 전향적 연구^{22,23}에서와 다르게 개별 연구 참여자의 판단에 따라 재치료를 결정하였다. 재치료를 평균 21.5주마다 시행되었으며 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술을 포함한 평균 재치료기간은 16.5주였다. 이 결과는 기

존의 여러 연구에서 5개월 이전의 재치료 시행을 권유한 것과 일치되는 결과이다.^{14,15,24}

단변량 및 다변량 분석을 통한 집단별 전체 평균 차이 검정에서 당화혈색소 수치가 8.1% 미만인 군에서 당화혈색소가 8.1% 이상인 군보다 유의한 시력 호전을 보였고, 당화혈색소 수치가 8.1% 미만인 군에서는 당화혈색소가 8.1% 이상인 군보다 중심황반두께의 감소도 경계선상 유의성을 보였다($p=0.070$). 일반적으로 당화혈색소는 장기간의 혈당 조절 정도를 반영하는 것으로 알려져 있으며 당화혈색소가 8.0% 이상인 군에서 8.0% 미만인 군보다 중심황반두께가 유의하게 증가된다는 보고가 있다.²⁵ 하지만 당화혈색소 수치에 따른 당뇨병반부종의 치료 반응은 치료의 종류에 따라 연구에 따라 다른 결과를 보여주고 있는데 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술의 경우는 당화혈색소 수치에 따른 치료 반응의 차이를 보이지 않았고, 레이저 치료에서는 당화혈색소 수치가 낮을수록 시력과 중심황반두께의 호전을 보였다.²⁶ 당화혈색소 수치에 따른 오저텍스의 치료 효과 차이에 대해서는 아직 보고된 바 없었으나 당화혈색소가 7.0% 이상인 경우 오저텍스주입술 후 당뇨병반부종이 재발하였다는 보고가 있었다.²⁷ 본 연구에서는 당화혈색소 수치를 중앙값인 8.1% 기준으로 분류하여 분석하였고, 당화혈색소가 8.1% 미만인 군에서 8.1% 이상인 군에서 보다 유의한 시력 호전과 경계선상 유의성을 가지는 중심황반두께의 감소를 보였다. 이는 당뇨병반부종의 치료에서 엄격한 혈당 조절의 당위성을 통계적으로 증명할 수 있는 가능성을 보여주었다.

망막하액은 당뇨병반부종에서 흔히 동반되는 소견으로 일반적으로 항혈관내피세포성장 인자와 스테로이드치료에 잘 반응하는 것으로 알려져 있다. Moon et al¹⁵의 보고에서도 망막하액이 있는 경우 오저텍스 치료에 더 잘 반응한다고 하였으며 당뇨병반부종에서 오저텍스 치료에 영향을 주는 인자들을 분석한 국내 다른 연구에서도 망막하액이 있으며, 망막하액의 높이와 넓이가 클수록 중심황반두께가 많이 감소하는 것으로 나타났다.²⁸ 본 연구에서는 망막하액이 없는 경우에 유의한 중심황반두께의 감소라는 상반된 결과를 보였다.

국외의 여러 연구에 따르면 당뇨병반부종에서 오저텍스 치료 효과는 치료 이전의 유리체절제술 여부에 따라 차이가 없었으며 국내 연구에서도 치료 이전 유리체절제술은 시력 호전에 유의한 영향을 주지 않았다.^{15,29,30} 본 연구에서도 유리체절제술 여부에 따른 시력과 중심황반두께 호전의 차이를 보이지 않았다. 이전의 연구 모두에서 유리체절제술과 백내장수술이 함께 시행되었는지 여부는 다루어지지 않았으나 본 연구에서는 오저텍스주입술 이전 유리체절제

술을 시행받았던 15안 중에서 86%에 해당하는 13안이 백내장수술도 함께 시행받은 경우였다. 따라서 본 연구에서는 치료 이전의 유리체절제술에 의해 진행되는 백내장의 영향이 비교적 적다고 할 수 있을 것이다. 유리체절제술과 약물 농도 변화에 대한 연구를 살펴보면 트리암시놀론 아세트나이드 주입술 이후 농도 변화에 대한 차이를 알아본 연구에서 유리체절제술을 시행받았던 경우에 유리체강내 농도가 더 빨리 감소했다.³¹ 하지만 유리체절제술 여부에 따른 오저텍스 주입술 후 농도 변화의 차이에 대한 연구는 시행된 적은 없다. 향후 유리체절제술 여부에 따른 오저텍스 주입술 후 농도 변화와 오저텍스의 치료 효과에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

수정체 상태에 따른 오저텍스 치료 효과 비교는 연구에 따라 차이를 보였다. Moon et al¹⁵의 연구에서는 백내장 진행의 영향이 없는 인공수정체안에서 오저텍스의 시력개선 효과가 좋은 것으로 보고하였으나 본 연구에서는 수정체 상태에 따른 차이가 없는 것으로 나타났다. 하지만 연구 기간 중에 백내장수술이 시행된 5안의 극적인 시력 호전에 의해 수정체 상태에 따른 차이가 희석되었을 가능성을 고려하여야 한다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 후향적 연구로 모든 환자에서 정확한 날짜의 경과 관찰이 이루어지지 않았으며 이로 인해 발생한 결측값이 통계적 유의성에 영향을 주었을 가능성이 있다. 또한 백내장의 진행에 대해서 전안부 사진 등을 이용한 정량적 평가를 하지 못하였고, 의무기록을 토대로 진행을 평가했다는 한계가 있다. 둘째, 다기관 연구로 참여한 기관마다 일치된 경과 관찰기간 및 재치료 기준을 적용하지 못하였다. 셋째, 항혈관내피세포성장 인자를 병용하였던 환자를 모두 대상으로 포함하였기 때문에 오저텍스 치료의 효과를 단독으로 반영하는 것은 한계가 있다.

하지만 본 연구에서는 유리체강내 텍사메타손삽입물 치료가 당뇨병반부종에 효과적이라 판단할 만한 결과들이 있었으며 후향 연구로써 실제 임상 진료를 반영한 연구였다는 데에 의미가 있다. 또한 유리체강내 텍사메타손삽입물 치료의 효과에 영향을 주는 여러 인자에 대해 분석 결과 당화혈색소 수치가 낮을수록 치료 효과가 좋았으므로 당뇨병반부종의 치료에 있어서 엄격한 혈당 조절이 중요함을 보여주었다.

REFERENCES

- 1) Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35: 556-64.
- 2) Ferris FL 3rd, Patz A. Macular edema. A complication of diabetic

- retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984;28 Suppl:452-61.
- 3) Photocoagulation for diabetic macular edema. early treatment diabetic retinopathy study report number 1. Early treatment diabetic retinopathy study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103: 1796-806.
- 4) Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14:223-32.
- 5) Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-25.
- 6) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1860-7.
- 7) Avitabile T, Azzolini C, Bandello F, et al. Aflibercept in the treatment of diabetic macular edema: a review and consensus paper. *Eur J Ophthalmol* 2017;27:627-39.
- 8) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Writing Committee, Aiello LP, et al. Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:e5-14.
- 9) 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.
- 10) Jonas JB, Kreissig I, Söfker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003;121:57-61.
- 11) Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111:218-24; discussion 224-5.
- 12) 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.
- 13) Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010;128:289-96.
- 14) 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.
- 15) Moon BG, Lee JY, Yu HG, et al. Efficacy and safety of a dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema at tertiary centers in Korea. *J Ophthalmol* 2016;2016:9810270.
- 16) Kim TH, Yoon CK, Lee JE, et al. One-year outcome of intravitreal dexamethasone implant for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:1918-25.
- 17) Park DH, Ha SJ, Lee SJ. Intraocular pressure elevation after 0.7 mg intravitreal dexamethasone (Ozurdex®) implantation: a one year follow-up. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:891-9.
- 18) Ozkok A, Saleh OA, Sigford DK, et al. THE OMAR STUDY: Comparison of ozurdex and triamcinolone acetate for refractory cystoid macular edema in retinal vein occlusion. *Retina* 2015;35: 1393-400.
- 19) Dang Y, Mu Y, Li L, et al. Comparison of dexamethasone intra-

- vitreal implant and intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of pseudophakic cystoid macular edema in diabetic patients. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:1441-9.
- 20) Dutra Medeiros M, Postorino M, Navarro R, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2014;231:141-6.
 - 21) Bansal P, Gupta V, Gupta A, et al. Efficacy of ozurdex implant in recalcitrant diabetic macular edema--a single-center experience. *Int Ophthalmol* 2016;36:207-16.
 - 22) 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.
 - 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) Scaramuzzi M, Querques G, Spina CL, et al. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) for diabetic macular edema. *Retina* 2015;35:1216-22.
 - 25) Chou TH, Wu PC, Kuo JZ, et al. Relationship of diabetic macular oedema with glycosylated haemoglobin. *Eye (Lond)* 2009;23:1360-3.
 - 26) Singh RP, Wykoff CC, Brown DM, et al. Outcomes of diabetic macular edema patients by baseline hemoglobin A1c: analyses from VISTA and VIVID. *Ophthalmol Retina* 2017;1:382-8.
 - 27) Pacella F, Ferraresi AF, Turchetti P, et al. Intravitreal injection of ozurdex (R) implant in patients with persistent diabetic macular edema, with six-month follow-up. *Ophthalmol Eye Dis* 2016;8:11-6.
 - 28) Lee H, Kang KE, Chung H, Kim HC. Prognostic factors for functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with dexamethasone implant. *Korean J Ophthalmol* 2018;32:116-25.
 - 29) Çevik SG, Yılmaz S, Çevik MT, et al. Comparison of the effect of intravitreal dexamethasone implant in vitrectomized and non-vitrectomized eyes for the treatment of diabetic macular edema. *J Ophthalmol* 2018;2018:1757494.
 - 30) Medeiros MD, Alkabes M, Navarro R, et al. Dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30:709-16.
 - 31) Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-6.

= 국문초록 =

당뇨황반부종에서 유리체강내 덱사메타손삽입물 치료의 1년 효과

목적: 당뇨병반부종에서 유리체강내 덱사메타손삽입물 치료의 1년 효과를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 당뇨병반부종으로 유리체강내 덱사메타손삽입물주입술을 1년 동안 2회 이상 시행받은 67명(70안)의 의무기록을 후향적으로 분석하여 최대교정시력, 중심황반두께 및 안압의 1년간 변화를 관찰하였다. 백내장, 안압상승 등의 이상 반응 발생 여부도 확인하였다.

결과: 전체 환자의 평균 연령은 58.72 ± 9.91세였고, 남성이 38명이었다. 유리체강내 덱사메타손삽입물주입술의 평균 시행 횟수는 2.73 ± 0.65회였으며, 주입술 사이의 간격은 평균 21.52 ± 8.47주였다. 시술 전 평균 최대교정시력(logMAR)은 0.59 ± 0.30, 평균 중심황반두께는 457.17 ± 133.10 μm였다. 최대교정시력은 시술 후 3개월까지 통계적으로 유의한 호전을 보였으나, 1년째에는 시술 전에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.055$). 중심황반두께는 시술 후 1년 동안 지속적으로 유의하게 감소된 상태를 유지하였다($p<0.001$). 치료 효과에 영향을 주는 요인에 대한 다변량분석에서 당화혈색소가 8.1% 미만인 군에서 시력이 유의하게 더 호전되었으며($p=0.044$), 망막하액이 없는 군에서 통계적으로 유의하게 더 많은 중심황반두께의 감소가 있었다($p=0.009$). 경과 관찰기간 동안 18명(24%)의 환자에서 안압상승이 관찰되었고, 10명(14%)에서는 백내장 진행이 있었다.

결론: 유리체강내 덱사메타손삽입물주입술은 당뇨병반부종에서 시력의 상승과 황반부종을 감소시키는 효과를 보였다.

(대한안과학회지 2019;60(2):135-143)

박노해 / No Hae Park

인제대학교 의과대학 부산백병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Busan Paik Hospital,
Inje University College of Medicine

