

당뇨황반부종에서 베바시주맙 치료 반응도에 따른 덱사메타손 삽입물의 효과 비교

Efficacy of Intravitreal Dexamethasone Implant for Diabetic Macular Edema According to Previous Responses to Bevacizumab

김도연 · 박동근 · 류가형 · 사공민

Doyeon Kim, MD, Dong-Geun Park, MD, Gahyung Ryu, MD, Min Sagong, MD, PhD

영남대학교 의과대학 안과학교실

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

Purpose: To compare the efficacy of intravitreal dexamethasone implants according to previous response to bevacizumab treatment in patients with diabetic macular edema (DME).

Methods: Forty-nine eyes of 49 patients who received intravitreal dexamethasone implants for DME were reviewed retrospectively. Of these patients, 13 were treatment-naïve and 36 had previously received intravitreal injections of bevacizumab. Of the 36 previously treated patients, 24 comprised a refractory group showing no response to previous injections, and 12 comprised a responder group showing a response to previous treatments. The best-corrected visual acuity, central macular thickness (CMT), and retreatment percentages were assessed monthly for 6 months.

Results: After the intravitreal dexamethasone implants, visual acuity improved significantly over 6 months in the treatment-naïve group, while in the responder group, a significant improvement in visual acuity was seen at the 2-month follow-up. In the refractory group, there was no significant improvement in visual acuity during the follow-up period. The CMT showed a significant decrease in all three groups, and there was no significant difference in the CMT among the three groups at any time point. Five patients in the treatment-naïve group (38.5%), 19 patients in the refractory group (79.2%), and nine patients in the responder group (75.0%) needed retreatment for recurrent macular edema, and there was a significant difference among the three groups in the rate of recurrence ($p = 0.034$).

Conclusions: In DME patients, intravitreal dexamethasone implants were associated with a significant anatomical improvement irrespective of previous bevacizumab treatment response. However, the treatment-naïve and responder groups showed improvements in visual acuity, whereas the refractory group showed limited improvement.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(1):51-58

Keyword: Bevacizumab, Dexamethasone, Diabetic macular edema, Intravitreal injection, Macular edema

■ Received: 2019. 8. 16. ■ Revised: 2019. 9. 30.

■ Accepted: 2019. 12. 30.

■ Address reprint requests to **Min Sagong, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Hospital,
#170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea
Tel: 82-53-620-3443, Fax: 82-53-626-5936
E-mail: msagong@ynu.ac.kr

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

당뇨망막병증은 가장 흔하게 나타나는 망막혈관 질환이며, 당뇨망막병증 환자의 20% 정도에서 발생하는 황반부종은 중등도 이상의 시력저하를 일으키는 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.¹ 당뇨황반부종이 발생하는 주된 기전은 혈관내피성장인자의 증가이다. 망막 허혈에 의해 이차적으로 생성되는 혈관내피성장인자는 혈액망막장벽을 파괴시키고, 혈관 투과성을 증가시키며 세포 사이 간질액의 축적

및 사이토카인, 프로스타글란딘 등을 매개로 한 염증 반응을 유발한다.² 따라서 Lazic et al³, Brown et al⁴은 당뇨황반부종에서 혈관내피성장인자를 감소시킬 수 있는 유리체내 항혈관내피성장인자 주입술이 시력을 향상시키는 효과적인 치료라고 보고하였다. 하지만 유리체내 항혈관내피성장인자 주입술은 모든 환자에서 좋은 반응을 보이지는 않는다.^{5,6} 이 경우 항혈관내피성장인자 대신 스테로이드를 사용해 볼 수 있으며, 스테로이드는 혈관내피성장인자뿐만 아니라 혈관형성 사이토카인 및 염증 사이토카인의 농도를 낮춤으로써 항혈관내피성장인자에 제한적인 반응을 보이는 당뇨황반부종에 효과가 있다고 알려져 있다.⁷⁻¹¹

이러한 스테로이드 제제 중 텍사메타손삽입물은 유리체내 주입되었을 때 텍사메타손을 저용량으로 수개월 동안 서서히 방출하도록 만들어진 생분해성 이식제이다. 2014년 Boyer et al¹¹은 the Macular Edema: Assessment of Implantable Dexamethasone in Diabetes (MEAD) 연구를 통해 당뇨황반부종환자에서 그 유용성을 보고하였다. 이후 Gillies et al¹²은 국소레이저치료에도 지속되는 당뇨황반부종 환자를 대상으로 유리체내 베바시주맙주입술과 텍사메타손삽입물 주입술의 효과를 비교하는 연구를 시행하였고, 텍사메타손삽입물이 더 적은 치료 횟수로 더 나은 해부학적인 결과를 보인다고 하였다. 여러 번의 유리체내 항혈관내피성장인자 주입술에 저항을 보인 당뇨황반부종환자를 대상으로 텍사메타손삽입물로 교체하였을 때 치료 효과를 분석한 연구들은 중심황반두께는 유의하게 감소하였으나 시력은 다양한 변화를 보이는 것으로 보고하였다.^{3,13-16} 첫 치료군과 과거 치료군을 대상으로 텍사메타손삽입물 주입술의 효과를 비

교한 연구에서는 두 군 모두 중심황반두께가 감소하지만 첫 치료군에서 과거 치료군에 비해 더 나은 시력 호전을 보였다¹⁷ 하였다. 하지만 기존 연구들은 이전에 항혈관내피성장인자 주입술을 받은 환자들을 약제에 좋은 반응을 보이지만 반복적으로 재발하는 군과 약제에 반응하지 않는 군으로 구분하여 분석하지는 않았다.

이에 저자들은 본 연구에서 당뇨황반부종으로 처음 치료를 받는 환자들과 이전에 유리체내 항혈관내피성장인자 주입술 치료를 받은 적 있는 환자들을 난치군과 반응군으로 나누어 유리체내 텍사메타손삽입물의 치료 효과를 비교해 보고자 하였다.

대상과 방법

2018년 2월부터 2019년 2월까지 황반부종을 동반한 당뇨망막병증으로 유리체내 텍사메타손삽입물(Ozurdex®, Allergan Inc., Irvine, CA, USA) 주입술을 시행받은 49명 49안을 대상으로 주사 후 6개월간의 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 형광안저촬영술에서 황반허혈이 관찰되는 환자는 제외하였으며, 망막전막, 황반원공, 연령관련황반변성 등 시력과 황반두께에 영향을 미칠 수 있는 질환을 가진 환자와 이전에 황반부 레이저를 시행하였거나 유리체절제술을 시행한 적이 있는 환자도 연구에서 제외하였다. 본 연구는 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며 영남대학교병원 임상연구윤리위원회(Institutional review board, IRB)의 승인을 얻었다(IRB approval number: 2019-08-012).

총 49안 중 13안은 당뇨황반부종으로 처음 치료를 받는

Table 1. Demographics and baseline characteristics of the patients

Characteristic	Naïve (n = 13)	Refractory (n = 24)	Responder (n = 12)	p-value
Sex (male:female)	8:5	10:14	9:3	0.143*
Hypertension	6	6	3	0.366*
Age (years)	61.2 ± 11.6	57.5 ± 7.8	61.5 ± 4.7	0.256†
Duration of diabetes (years)	15.8 ± 8.1	17.7 ± 5.2	18.3 ± 2.5	0.490†
DR grade (NPDR:PDR)	8:5	14:10	9:3	0.613*
HbA1c	7.60 ± 1.89	8.04 ± 1.85	7.73 ± 1.75	0.707†
Duration of symptom (months)	1.0 ± 0.6	12.0 ± 5.5	10.4 ± 5.2	< 0.001†,‡
Prior PRP	6	19	9	0.102*
Lens status (phakic:pseudophakic)	10:3	21:3	12:0	0.304*
Baseline BCVA (logMAR)	0.43 ± 0.15	0.50 ± 0.28	0.48 ± 0.14	0.854†
Baseline CMT (μm)	441.80 ± 70.15	450.15 ± 88.61	486.78 ± 140.98	0.997†

Values are presented as mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

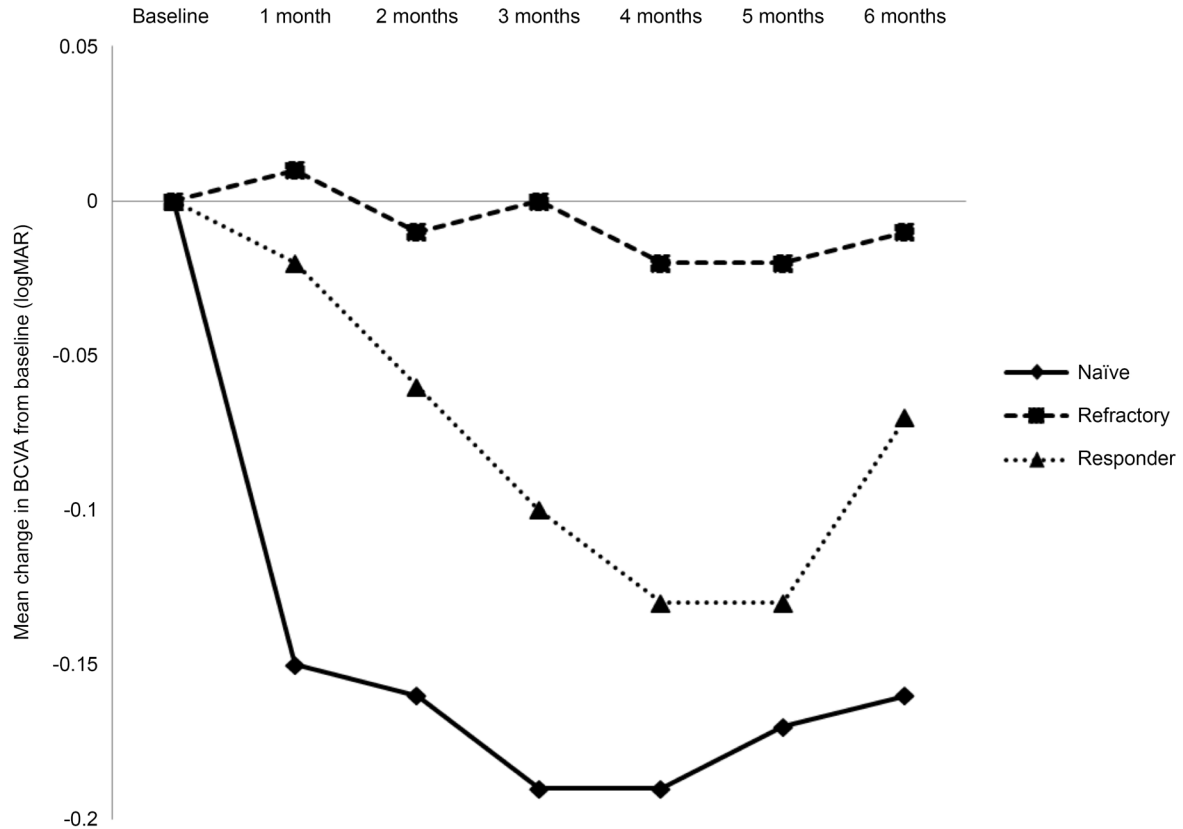
Naïve = treatment-naïve group; Refractory = refractory group; Responder = responder group; DR = diabetic retinopathy; NPDR = non proliferative retinopathy; PDR = proliferative retinopathy; PRP = panretinal photocoagulation; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; CMT = central macular thickness.

*Fisher exact test; †Kruskal-Wallis test; ‡post-hoc test (Tukey method) between group comparison. (Naïve vs. Refractory, $p < 0.001$; Naïve vs. Responder, $p < 0.001$; Refractory vs. Responder, $p = 0.601$).

첫 치료군(treatment-naïve group)이었고, 36안은 필요시 치료 용법(*Pro re nata* [PRN] regimen)을 통해 이미 3회 이상의 유리체내 베바시주맙(Avastin®, Genentech, South San Francisco, CA, USA) 주입술 치료를 받은 적 있는 재치료군(previously-treated group)이었다.

이전에 유리체내 베바시주맙 주입술 치료를 3회 이상 받

았던 환자들 중 첫 치료 전과 비교해 주사 후 중심황반두께의 증가를 보이거나 감소가 10% 미만인 경우를 난치군(refractory group)으로 정의하였고, 10% 이상의 중심황반두께 감소를 보이다가 다시 황반부종의 재발을 보인 경우를 반응군(responder group)으로 정의하였다. 재치료군 36명의 환자들 중 난치군이 24명이었고, 반응군이 12명이었다.



	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	6 months
Naïve	-0.15 ± 0.21	-0.16 ± 0.17	-0.19 ± 0.17	-0.19 ± 0.21	-0.17 ± 0.13	-0.16 ± 0.12
<i>p</i> -value*	0.042	0.012	0.012	0.028	0.007	0.012
Refractory	0.01 ± 0.11	-0.01 ± 0.13	0.00 ± 0.13	-0.02 ± 0.14	-0.02 ± 0.20	-0.01 ± 0.21
<i>p</i> -value*	0.504	0.906	1.000	0.660	0.407	0.834
Responder	-0.02 ± 0.08	-0.06 ± 0.07	-0.10 ± 0.09	-0.13 ± 0.10	-0.13 ± 0.09	-0.07 ± 0.09
<i>p</i> -value*	0.369	0.024	0.007	0.007	0.002	0.024
<i>p</i> -value†	0.049	0.023	0.006	0.060	0.103	0.101

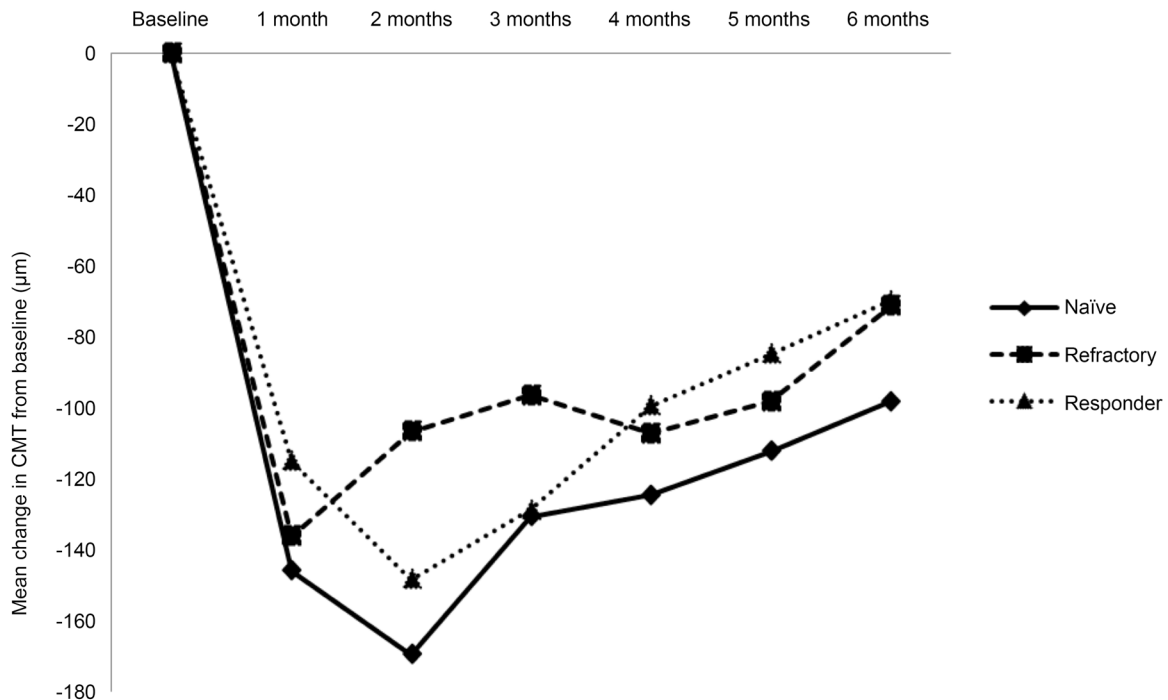
Figure 1. Mean changes in BCVA from baseline during the follow-up period. At each visit of 6-month follow-up, the BCVA improved significantly from baseline in the treatment-naïve group. On the other hand, the responder group showed significant improvement after 2 months of follow-up, and the refractory group did not show improvement during the follow-up period. Among different groups, there were significant differences at 1, 2, and 3 months ($p = 0.049$ at 1 month, $p = 0.023$ at 2 months, $p = 0.006$ at 3 months). BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; Naïve = treatment-naïve group; Refractory = refractory group; Responder = responder group. *Wilcoxon signed rank test vs. baseline; †Kruskal-Wallis test for comparisons among the treatment groups.

유리체내 텍사메타손삽입물 주입술 시행 후 1개월부터 6개월까지 매월 경과 관찰하였으며 각 경과 관찰마다 최대교정시력과 중심황반두께, 황반부종의 재발, 안압상승과 백내장 등의 합병증 여부를 확인하였다. 광수용체의 상태를 평가하기 위해 모든 군에서 재치료가 진행되기 전인 3개월째 빛간섭단층촬영에서 외경계막, 타원체구역 그리고 원뿔의 측분절경계에 해당하는 고반사영역을 평가하여 손상 및 회복 여부를 판단하였다. 텍사메타손삽입물 주입술 후 중심황반두께가 가장 감소하였을 때보다 50 μm 이상 증가를 보이면서 한 줄 이상 시력 감소를 동반한 경우 재발로 간주하였다. 부종이 증가하더라도 시력의 한 줄 이상 감소가 없으면 경과 관찰하였고 재발 시에는 유리체내 베바시주맙 주입술 또는 유리체내 텍사메타손삽입물 주입술을 선택적으로 시행하였다.

획득한 데이터의 분석에는 SPSS Statistics version 20 (IBM, Armonk, NY, USA) 소프트웨어를 이용하였다. 서로 다른 세 군 간의 비교에는 Kruskal-Wallis test 또는 Pearson's chi-squared test를 이용하였고, 동일군 내 서로 다른 시점 간의 비교에는 Wilcoxon signed rank test를 이용하였다. p 값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

첫 치료군 13명의 평균 연령은 61.2 ± 11.6 세였고, 난치군 24명의 평균 연령은 57.5 ± 7.8 세, 반응군 12명의 평균 연령은 61.5 ± 4.7 세였다($p=0.256$). 유리체내 텍사메타손삽입물 주입술을 시행하기 전 평균 최대교정시력(logMAR)



	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	6 months
Naïve	-146.03 ± 88.94	-169.74 ± 113.28	-130.76 ± 91.02	-124.74 ± 135.53	-112.30 ± 133.96	-98.26 ± 141.48
<i>p</i> -value*	0.002	0.002	0.002	0.003	0.012	0.028
Refractory	-136.27 ± 74.83	-106.85 ± 87.25	-96.46 ± 99.15	-107.22 ± 69.63	-98.23 ± 77.89	-71.29 ± 98.11
<i>p</i> -value*	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.005
Responder	-115.15 ± 70.47	-148.48 ± 52.42	-128.79 ± 71.23	-99.49 ± 76.18	-84.85 ± 69.20	-69.70 ± 61.71
<i>p</i> -value*	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007
<i>p</i> -value†	0.307	0.150	0.556	0.942	0.951	0.855

Figure 2. Mean changes in CMT from baseline during the follow-up period. The CMT showed significant decrease at each visit in all groups. Treatment-naïve group tended to have a more reduction of CMT than other groups, but there were no significant differences between the groups at each visit. CMT = central macular thickness; Naïve = treatment-naïve group; Refractory = refractory group; Responder = responder group. *Wilcoxon signed rank test vs. baseline; †Kruskal-Wallis test for comparisons among the treatment groups.

은 첫 치료군이 0.43 ± 0.15 , 난치군이 0.50 ± 0.28 , 반응군이 0.48 ± 0.14 로 유의한 차이를 보이지 않았고($p=0.304$), 평균 중심항반두께는 첫 치료군이 $441.80 \pm 70.15 \mu\text{m}$, 난치군이 $450.15 \pm 88.61 \mu\text{m}$, 반응군이 $486.78 \pm 140.98 \mu\text{m}$ 로 역시 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.997$). 첫 치료군에서 증상의 기간이 1.0 ± 0.6 개월로 난치군(12.0 ± 5.5 개월)과 반응군(10.4 ± 5.2 개월)에 비해 유의하게 짧게 나타났다($p<0.001$). 그 외 성별, 기저질환, 수정체 상태에서 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 1).

유리체내 텍사메타손삽입물을 주입한 후 모든 군에서 재치료가 한 번도 이루어지지 않은 3개월 동안의 최대교정시력 변화를 비교해 보았을 때 첫 치료군에서 유의한 시력의 호전을 볼 수 있었으나($p=0.042$, $p=0.012$, $p=0.012$) 난치군의 경우는 유의한 시력호전을 보이지 않았고($p=0.504$, $p=0.906$, $p=1.000$), 반응군의 경우 2개월째부터 시력 상승을 보였다($p=0.369$, $p=0.024$, $p=0.007$). 재치료가 시행된 후인 4, 5, 6개월째의 경과 관찰에서 첫 치료군은 치료 전에 비해 유의한 시력호전을 유지하였고($p=0.028$, $p=0.007$, $p=0.012$), 반응군의 경우도 유의한 시력호전을 유지하였다($p=0.007$, $p=0.002$, $p=0.024$). 그러나 난치군은 유의한 시력호전을 보이지 않았다($p=0.660$, $p=0.407$, $p=0.834$) (Fig. 1). 치료 전과 각 추적 관찰시점에서의 평균 시력 변화를 비교해 보았을 때, 치료 후 3개월까지 세 군 사이에 유의한 시력의 호전을 보였지만($p=0.049$, $p=0.023$, $p=0.006$), 이후 관찰기간에서는 세 군 간에 유의미한 차이를 보이지 않았다 (Fig. 1).

경과 관찰기간 동안 평균 중심항반두께 변화를 비교해 보았을 때, 재치료가 한 번도 이루어지지 않은 3개월 동안 모든 군에서 처음과 각 관찰시점 사이에 유의하게 중심항반두께가 감소하는 것을 볼 수 있었으며, 재치료가 시행된 후에도 모든 군에서 처음에 비해 유의한 감소 형태를 유지하였다. 이와 함께, 세 군 간의 중심항반두께 변화량은 모든 관찰 시점에서 유의한 차이는 없었다(Fig. 2). 빛간섭단층촬영을 통해서 광수용체의 상태를 살펴보았을 때 초진

시는 외경계막, 타원체구역, 원뿔외측분절경계의 손상 정도는 세 군 간의 차이는 없었으나($p=0.431$, $p=0.557$, $p=1.000$), 경과 관찰 3개월째 외경계막, 타원체구역, 원뿔외측분절경계가 난치군에서 가장 많이 손상된 양상을 보였다(첫 치료군: 23.1%, 38.5%, 38.5%; 난치군: 50.0%, 87.5%, 95.8%; 반응군: 50.0%, 75.0%, 75.0%). 외경계막은 세 군 간의 손상 정도가 차이가 없었으나($p=0.254$), 타원체구역과 원뿔외측분절경계는 세 군 간의 유의한 차이를 보였다(각각, $p=0.007$, $p<0.001$).

총 49안 중 33안에서 추적 관찰기간 중 항반부종의 재발로 재치료를 필요로 하였다. 재치료가 필요하였던 경우는 첫 치료군에서 5안(38.5%), 난치군에서 19안(79.2%) 그리고 반응군에서 9안(75.0%)으로 세 군 간에 유의한 차이를 나타냈다($p=0.034$, Table 2). 재치료를 시행한 군에서 시행한 재치료의 평균 횟수는 첫 치료군에서 0.6 ± 0.7 회, 난치군이 0.9 ± 0.6 회, 반응군이 0.5 ± 0.9 회로 세 군 간의 유의한 차이가 있었다($p=0.006$). 재치료가 필요하였던 경우 주사까지의 평균 기간은 첫 치료군이 5.4 ± 0.8 개월, 난치군이 4.6 ± 0.8 개월, 반응군이 5.1 ± 0.7 개월로 3개월 이내에 재치료가 필요한 경우는 없었으며 세 군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.592$) (Table 2). 재치료 시 연구자의 판단에 따라 치료 약제를 선택하였는데 난치군에서 텍사메타손삽입물이 가장 많이 선택되었다(첫 치료군: 1/5, 20.0%; 난치군: 11/19, 57.9%; 반응군: 2/9, 22.2%). 하지만 난치군에서 6개월째까지도 의미 있는 시력호전은 보이지 않았다.

6개월간의 추적 관찰기간 동안 총 49안 중 난치군 3안에서만 유리체내 텍사메타손삽입물 주입술 시행 후 20 mmHg 이상의 안압상승을 보였으나 안압하강제 점안으로 충분히 안압 조절이 가능하였으며 세 군 간의 유의한 차이는 없었다($p=0.422$). 치료 후 안압상승을 보이기가까지의 평균 기간은 8주로 나타났다. 그 외 백내장의 진행이나 안내염, 망막 박리 등의 합병증을 보인 환자는 없었다.

Table 2. Summary of treatments before and after the study

Variable	Naïve (n = 13)	Refractory (n = 24)	Responder (n = 12)	p-value*
Previous treatment (number of injections)	0	8.1 ± 3.0	6.0 ± 2.3	< 0.001
Retreatment				
Yes	5 (38.5)	19 (79.2)	9 (75.0)	0.034
Number of injections	0.6 ± 0.7	0.9 ± 0.6	0.5 ± 0.9	0.006
Retreatment interval (months)	5.4 ± 0.9	4.6 ± 0.8	5.1 ± 0.7	0.592

Values are presented as mean \pm standard deviation or number (%).

Naïve = treatment-naïve group; Refractory = refractory group; Responder = responder group.

*The p-value was calculated using Kruskal-Wallis test.

고찰

본 연구에서는 당뇨황반부종환자를 이전 베바시주맙 치료의 시행 여부 및 반응 정도에 따라 첫 치료군, 난치군, 반응군으로 나누어 유리체내 텍사메타손삽입물 주입술의 효과를 비교하였다. 해부학적 인자인 중심황반두께는 모든 군에서 주사 후 첫 달부터 유의하게 감소하였으나, 기능적 인자인 시력은 첫 치료군에서만 주사 후 첫 달부터 유의한 호전을 보였고 반응군은 주사 후 2달째부터 지연 호전을 보였으며, 난치군에서는 유의한 호전을 보이지 않았다.

이전의 여러 연구들에서 당뇨황반부종환자를 대상으로 유리체내 텍사메타손삽입물 주입술의 효과에 대해 보고해 왔다. Busch et al¹⁶은 적어도 3번 이상의 항혈관내피성장인자 주입술을 시행 받고 20% 이하의 중심황반두께 감소를 보이는 난치군을 대상으로 텍사메타손삽입물로 변경한 군과 항혈관내피성장인자 주입술을 유지한 군을 비교하였을 때, 텍사메타손삽입물 주입술로 변경한 군에서 유의한 시력호전과 중심황반두께 감소를 보인다고 하였다. 하지만, Nalçaci et al¹⁵은 적어도 3번 이상의 항혈관내피성장인자 주입술을 시행받고 중심황반두께가 300 μm 이상인 난치군을 대상으로 텍사메타손삽입물 주입술을 시행한 결과, 시력호전은 보이지 않았으나 유의한 중심황반두께 감소를 보였다고 하였다. 이처럼 난치군을 대상으로 한 기존의 연구들이 난치군의 정의에 따라 다른 결과를 보여왔고, 이전 치료에 반응이 일부 있는 환자들이 난치군으로 분류된 경우 상대적으로 더 좋은 시력호전을 나타냈다. 따라서 본 연구에서는 항혈관내피성장인자 주사 치료를 받아온 당뇨황반부종환자들을 그 치료 반응에 따라 세분화하여 약제 효과를 비교하고자 하였다.

시력의 변화를 보았을 때, 첫 치료군은 모든 시점에서 시력호전을 보였고 반응군은 2개월째부터 시력호전을 보였으나 모든 관찰 시점에서 첫 치료군보다 나은 시력호전을 보이지는 않았으며, 난치군은 모든 시점에서 시력호전을 보이지 않았다. Iglicki et al¹⁸이 보고한 바에 의하면, 첫 치료군과 항혈관내피성장인자 주입술에 저항을 보인 난치군에서 텍사메타손삽입물 주입술을 사용하였을 때, 첫 치료군에서 난치군에 비해 더 나은 시력 향상을 보였고, 이러한 결과는 본 연구와 유사했다. 이는 Pelosini et al¹⁹과 Yeh et al²⁰의 연구에서 중심황반부종의 기간이 길면 의미 있는 시력 회복의 가능성이 낮다고 한 것과 비슷한 결과로, 본 연구에서도 첫 치료군에 비해 난치군과 반응군에서 증상 기간이 유의하게 길었는데 반복적으로 발생한 황반부종으로 인한 만성적인 손상으로 인해 시력 회복이 제한적이었을 가능성이 있다. 특히 난치군은 경과 관찰 내내 시력 상승을 보이지

않았는데 반응군보다 더 많은 광수용체의 손상이 누적되었기 때문으로 생각된다. 많은 연구들에서 빛간섭단층촬영에서 관찰되는 광수용체층과 외경계막의 유지와 시력 예후가 밀접한 관련이 있는 것으로 보고해 왔는데,¹⁹⁻²² 텍사메타손삽입물 주입술 후 3개월째 빛간섭단층촬영을 통해서 세 군간의 광수용체의 상태를 분석하였을 때 난치군에서 외경계막, 타원체구역, 원뿔외측분절경계의 가장 많은 손상을 확인할 수 있었다.

중심황반두께의 변화를 보았을 때 세 군 모두 6개월 동안 유의한 부종 감소를 보였고, 첫 치료군에서 다른 두 군에 비해 중심황반두께 감소가 다소 큰 경향을 보였지만, 모든 관찰 시점에서 세 군간의 유의미한 차이는 없었다. 시력 상승과 달리, 해부학적 호전에 있어서는 모든 군에서 텍사메타손삽입물에서 효과적인 결과를 보여주었다. 이는 기존 연구에서 첫 치료군과 항혈관내피성장인자 주입술에서 효과가 없었던 난치군에 텍사메타손삽입물 주입술을 시행한 후, 두 군 모두 중심황반두께 감소를 보이며 경과 관찰 기간 동안 두 군간의 유의한 차이는 없었다고 보고한 것과 일치한다.²³ 특히 Maturi et al¹⁴은 항혈관내피성장인자를 3회 이상 시행하였으나 중심황반부종이 남아있는 환자를 대상으로 텍사메타손삽입물과 라니비주맙을 사용한 군과 허위주사(Sham injection)와 라니비주맙을 사용한 군으로 나누어 비교하였는데, 텍사메타손삽입물과 라니비주맙을 함께 사용한 군에서 중심황반두께가 더 많이 감소한 결과를 보여주었다. 이는 본 연구에서 텍사메타손삽입물 주입술을 사용한 후 난치군에서도 추가적인 부종의 감소 효과를 얻을 수 있었던 점과 유사하다.

세 군 모두에서 텍사메타손삽입물 주사 이후 재치료 기준에 따라 추가 주사를 시행하였으나 중심황반두께가 지속적으로 두꺼워지면서 감소 폭이 줄어드는 경향을 보였다. 이는 본 연구에서 중심황반두께가 50 μm 이상 증가하면서 동시에 시력이 1줄 이상 저하되어야 재주사가 가능하였기 때문으로 생각된다. 대부분의 환자에서 중심황반두께가 50 μm 정도 증가하더라도 시력저하가 없는 경우가 많아 실제 중심황반두께가 100 μm 이상 증가하였을 때 재치료를 시행한 경우가 많았다(첫 치료군: 60.0%; 난치군: 78.9%; 반응군: 66.7%). 또한 재치료로 베바시주맙 주사를 많이 사용하였는데 재치료로 텍사메타손삽입물을 주사하였을 때와 달리 반응이 적어 연속 주사가 필요한 경우가 많았다(첫 치료군: 25.0%; 난치군: 50.0%; 반응군: 28.6%). 따라서 세 군 모두에서 재치료 기준에 따라 추가 주사를 진행하였으나 첫 텍사메타손삽입물 주사 이후 평균 중심황반두께가 서서히 증가하는 양상을 보인 것으로 판단된다.

각 군에서 추적 관찰기간 동안 재치료가 필요했던 환자

들의 비율은 첫 치료군에서 38.5%, 난치군에서 79.2%, 반응군에서 75.0%로 나타나 과거 치료군에서 유의하게 높았다. Escobar-Barranco et al²³에 따르면 난치군에서 텍사메타손삽입물 주입술을 시행하였을 때, 80%의 재치료율과 4개월의 재치료 간격을 보고하였고, 이는 본 연구의 결과와 유사하였다. 난치군과 반응군에서 더 높은 재발률을 보이고 재발 이후 중심황반두께가 지속적으로 증가하는 것은 항혈관내피성장인자를 장기간 반복 주사한 경우 약제 내성(tachyphylaxis)으로 인해 병변에 대식세포와 염증 세포들이 침윤되고 염증성 사이토카인을 분비하게 되어 병변내 염증 반응이 증가하기 때문이다.^{24,25} 따라서 지속적으로 항혈관내피성장인자를 맞아 온 과거 치료군에서 병변내 증가된 염증 반응으로 인해 재발률이 높고 약제 반응이 조금씩 떨어지는 것으로 생각할 수 있다. 항혈관내피성장인자 주사에 저항을 보이거나 반응이 있으나 자주 재발하는 환자들은 텍사메타손삽입물로 교체 투여하더라도 여전히 높은 재발을 보이는 것을 알 수 있으며 실제 임상에서 재발에 대한 지속적 관찰이 필요함을 의미한다.

본 연구는 비교적 적은 수의 집단을 대상으로 후향적인 방법으로 연구가 이루어졌고, 관찰기간이 6개월로 짧다는 제한점이 있다. 그리고 후향적으로 이루어진 연구이기 때문에, 첫 치료 환자의 경우 상대적으로 심한 임상양상을 보여 선택적으로 유리체내 텍사메타손삽입물 치료를 시행받았을 가능성이 있어서, 선택 편향(selection bias)으로 인한 치료 결과의 차이를 보였을 수 있다. 또한, 첫 주사 후 재발을 보이는 경우 재치료를 시행하였기 때문에 모든 군에서 한 번도 재치료를 시행하지 않았던 3개월째까지의 결과가 각 군에 대한 유리체내 텍사메타손삽입물의 순수 치료 효과로 생각된다. 이후에는 재발 기준에 따라 약물 효과를 기대하는 기간이 다른 약제를 연구자의 판단에 따라 다르게 사용했기 때문에 약제의 종류가 재치료 효과의 해석에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 이러한 결과는 각 군에서 실제 임상에서의 치료 결과를 반영한다는 데 의미가 있다.

결론적으로, 당뇨병반부종환자에서의 텍사메타손삽입물 주입술은 이전 베바시주맙 치료 여부 및 반응도와 상관없이 중심황반두께를 효과적으로 감소시킬 수 있었으나, 시력 개선 효과는 첫 치료군에서 가장 높았고 반응군이 그 다음이었으며 난치군에서는 시력 회복을 기대하기 어려웠다. 이는 첫 치료 환자뿐만 아니라 이전 베바시주맙 치료를 받아온 환자에서 그 반응도에 상관없이 텍사메타손삽입물 주사를 치료 옵션으로 고려할 수 있음을 의미한다. 하지만 이전 항혈관내피성장인자 주사에 치료 반응이 좋지 않았던 난치군의 경우에는 텍사메타손삽입물 주사 후에도 유의한 시력호전을 기대하기 어려워 망막 구조의 영구 손상 전에

교체 투여하는 것이 필요하겠다. 향후 대규모 전향적 관찰 연구를 통해 당뇨병반부종환자에서 첫 치료로서 텍사메타손삽입물을 주사하였을 때의 장기 효과와 난치성 당뇨병반부종환자에서 텍사메타손삽입물로 교체 투여 시 시력 호전을 기대할 수 있는 적절한 시점에 대한 추가적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

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) Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14:223-32.
- 3) Lazic R, Lukic M, Boras I, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retina* 2014;34:719-24.
- 4) Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120:2013-22.
- 5) Lee SH, Kim SY, Park HS. Short-term results of dexamethasone intravitreal implant in patients with refractory diabetic macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1201-7.
- 6) Wykoff CC, Elman MJ, Regillo CD, et al. Predictors of diabetic macular edema treatment frequency with ranibizumab during the open-label extension of the RIDE and RISE trials. *Ophthalmology* 2016;123:1716-21.
- 7) Cicinelli MV, Cavalleri M, Querques L, et al. Early response to ranibizumab predictive of functional outcome after dexamethasone for unresponsive diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2017; 101:1689-93.
- 8) Fraser-Bell S, Lim LL, Campain A, et al. Bevacizumab or dexamethasone implants for DME: 2-year results (the BEVORDEX study). *Ophthalmology* 2016;123:1399-401.
- 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) Suzuki Y, Nakazawa M, Suzuki K, et al. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 2011;55:256-63.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Pacella E, Vestri AR, Muscella R, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1423-8.
- 14) Maturi RK, Glassman AR, Liu D, et al. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: a DRCR network phase 2

- randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol 2018;136:29-38.
- 15) Nalçacı S, Akkin C, Afrashi F. Dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema resistant to anti-VEGF therapy. Turk J Ophthalmol 2019;49:73-7.
 - 16) Busch C, Zur D, Fraser-Bell S, et al. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. Acta Diabetol 2018;55:789-96.
 - 17) Guigou S, Pommier S, Meyer F, et al. Efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmologica 2015;233:169-75.
 - 18) Iglicki M, Busch C, Zur D, et al. Dexamethasone implant for diabetic macular edema in naïve compared with refractory eyes: the international retina group real-life 24-month multicenter study. The IRGREL-DEX study. Retina 2019;39:44-51.
 - 19) Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, et al. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:2741-8.
 - 20) Yeh WS, Haller JA, Lanzetta P, et al. Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant. Ophthalmology 2012;119:1190-8.
 - 21) Chhablani JK, Kim JS, Cheng L, et al. External limiting membrane as a predictor of visual improvement in diabetic macular edema after pars plana vitrectomy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012;50:1415-20.
 - 22) Uji A, Murakami T, Nishijima K, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2012;153:710-7.e1.
 - 23) Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone implants in patients with naïve or refractory diffuse diabetic macular edema. Ophthalmologica 2015;233:176-85.
 - 24) Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? Br J Ophthalmol 2012;96:1-2.
 - 25) Schaal S, Kaplan HJ, Tezel TH. Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? Ophthalmology 2008;115:2199-205.

= 국문초록 =

당뇨황반부종에서 베바시주맵 치료 반응도에 따른 덱사메타손 삽입물의 효과 비교

목적: 당뇨황반부종환자에서 이전 베바시주맵 치료의 시행 여부 및 반응 정도에 따라 유리체내 덱사메타손삽입물 치료 효과를 비교해 보고자 한다.

대상과 방법: 당뇨황반부종으로 유리체내 덱사메타손삽입물 주입술을 시행한 49명 49안을 후향적으로 분석하였다. 처음 치료를 받는 환자군(treatment-naïve group)이 13안이었고, 유리체내 베바시주맵주입술을 받은 적 있는 환자군(previously-treated group)이 36안이었다. 이전에 치료를 받았던 36안 중 24안은 이전 치료에 반응이 없었던 난치군(refractory group)이었고, 12안은 이전 치료에서 반응을 보였던 반응군(responder group)이었다. 치료 후 6개월간 최대교정시력과 중심황반두께 변화, 재치료 여부를 비교 분석하였다.

결과: 첫 치료군에서는 6개월 동안 유의한 시력호전을 보였으나, 반응군에서는 재치료가 시작된 2개월째부터 유의한 시력호전을 보였고 난치군에서는 시력호전이 없었다. 중심황반두께는 6개월 동안 세 군 모두 치료 전에 비해 유의한 감소를 보였고 세 군 간의 유의한 차이가 없었다. 부종의 재발로 재치료가 필요했던 경우는 첫 치료군에서 5안(38.5%), 난치군에서 19안(79.2%), 반응군에서 9안(75.0%)으로 세 군 간에 유의한 차이를 보였다($p=0.034$).

결론: 당뇨황반부종환자에서 유리체내 덱사메타손삽입물 주사 치료는 이전 베바시주맵 치료 여부 및 반응도와 관계없이 유의한 해부학적 호전을 보였지만 시력은 첫 치료군, 반응군 순서로 호전을 보였고, 난치군은 그 회복이 제한적이었다.

(대한안과학회지 2020;61(1):51-58)

김도연 / Doyeon Kim

영남대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Yeungnam University College of Medicine

