

여러 가지 트리암시놀론제제의 유리체강내 투명기름방울모양 잔존물 발생 양상의 비교

임한웅 · 고병우 · 송유미 · 박영숙 · 이병로

한양대학교 의과대학 안과학교실

목적: 국내에서 사용중인 여러 상품명의 트리암시놀론 아세트오니드 제제를 각각 유리체강내 주입술(IVTA)을 시행하고, 투명 기름방울모양 잔존물의 발생양상을 비교하여 보았다.

대상과 방법: 2005년 8월부터 2006년 2월까지 황반부종 40안에 IVTA (0.4 mg/0.1 ml)를 시행하고, 안저검사와 현미경사진촬영으로 투명 기름방울모양 생성물의 발생, 존속, 감소여부를 각 제조회사별로 비교, 관찰하였다.

결과: 국내에서 사용되는 트리암시놀론 아세트오니드 제제는 총 4개 회사제품이었으며, vehicle에는 보존제와 현탁화제가 함유되어 있었는데 성분 및 함량은 제조회사별로 다소간의 차이가 있었다. 제품별로 4군으로 나누어 IVTA를 시행한 결과, 투명 기름방울모양 잔존물의 발생 크기와 개수는 차이를 나타냈다.

결론: IVTA후 vehicle의 잔존물로 여겨지는 투명한 생성물은 각 제조회사별로 발생정도의 차이가 있었으며, 이는 vehicle의 성분 및 함량의 차이에 의한 것으로 추정된다. 이로써 각각의 약제가 부작용 및 약효, 눈속잔류기간 등에 차이를 보일 것으로 추정되므로 국내 트리암시놀론 아세트오니드 제제에 대한 안정성 및 약효에 대한 통일된 검증이 필요할 것으로 사료된다.

〈한안지 49(7):1087-1093, 2008〉

트리암시놀론 아세트오니드는 합성 코티코스테로이드로서 황반부종 및 여러 가지 안염증 질환에 치료 목적으로 이용되고 있다. 하지만 유리체강내 용량의 안전역에 대해 확립된 바가 없으며 상용화되어 있는 트리암시놀론 제제의 vehicle의 독성이나 유리체강내 주사시 제거하여야 하는지에 대해서도 논란이 있다.¹⁻³

상용화된 트리암시놀론 주사액은 눈속주사용으로 제조된 것이 아니고 40 mg의 트리암시놀론 아세트오니드 분말과 1 ml의 vehicle로 구성된 현탁액이며, vehicle은 주사액을 장기 보존하고, 현탁액 상태가 되게 하여 생체 주입시 트리암시놀론이 일정기간 존속하여 약리효과가 지속되도록 하는 역할을 한다. Vehicle의 주성분은 현탁화제인 카르복시메틸셀룰로오스(carboxymethyl

-cellulose)와 폴리소르베이트 80 (polysorbate 80)과 보조제인 벤질 알코올(benzyl alcohol) 등이다.

저자들은 지난 연구에서 53안을 대상으로 트리암시놀론 아세트오니드(트리암 주[®], 신풍제약, 한국) 유리체강내 주사후 눈 속에 나타난 투명 기름방울 모양의 잔존물 발생에 대해 처음으로 보고하였으며, 침전법을 사용하여 vehicle을 제거한 군에서 이 잔존물의 발생정도가 현저하게 낮아지는 현상을 보고한 바 있다.⁴ 저자들은 vehicle 성분의 조성과 양에 따라 잔존물 양상에 차이가 있을 것으로 보고, vehicle 성분에 차이가 있는 트리암시놀론 제제들을 눈속 주사후 비교하여 각성분과 눈속주사 후 합병증의 연관성에 대해 의미있는 자료를 제공하고자 하였다.

본 연구에서는 국내에서 사용되고 있는 4개 제약사의 제품에서 vehicle성분을 비교하고, 이를 분리하지 않고 유리체강내 주사하였을 때 나타나는 잔존물의 발생 양상과 정도를 비교하여 알아보았다.

대상과 방법

국내 대학병원급 18개 병원을 조사한 결과 눈속주사용으로 4가지 트리암시놀론 제제가 주로 사용되고 있었

〈접수일 : 2007년 7월 16일, 심사통과일 : 2008년 3월 12일〉

통신저자 : 이 병 로
서울시 성동구 행당1동
한양대학교병원 안과
Tel: 02-2290-8570, Fax: 02-2291-8517
E-mail: Brlee@hanyang.ac.kr

* 본 논문의 요지는 2007년 대한안과학회 제98회 추계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

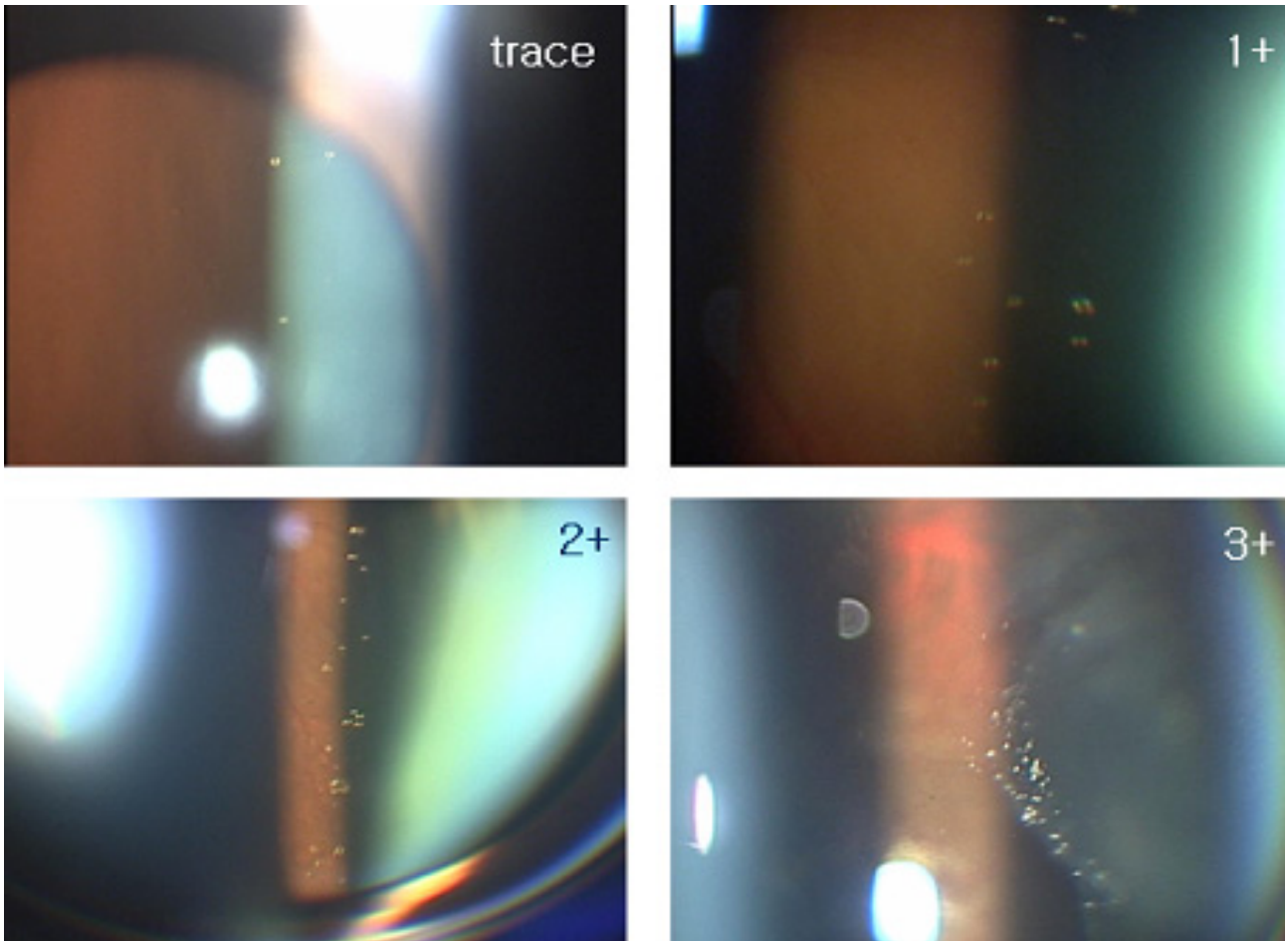


Figure 1. The grading scales according to the number of the clear oil-drop residue. Trace, below 3; 1+, more than 4, less than 10; 2+, more than 11 but less than 20; 3+, more than 21 in 1×3 mm slit beam.

고 이들 각 제재의 성분조성에 대해 각 제약회사에 자료를 요청하여 성분을 비교하였다.

또 각 제재별로 IVTA를 시행 후 그 결과를 비교하였는데, 2005년 8월부터 2006년 2월까지 본원 안과 외래를 방문한 다양한 원인의 황반부종으로 IVTA가 필요한 경우 40안을 대상으로 하였다. 유리체절제술을 받았던 경우와 과거에 1차례 이상 IVTA를 받았던 경우는 대상에서 제외하였다. 각 제재별로 10안씩 임의로 분류하여 통상적인 방법으로 IVTA를 시행하였다.

IVTA 과정은 각 군에서 같았으며 한 명의 술자에 의해 이루어졌다. 1% tropicamide와 0.1% phenylephrine으로 산동 후, 1% 알케인 점안액으로 국소 마취를 하고 5% 포비돈 용액으로 눈꺼풀 및 그 주변부를 소독한 다음, 준비된 트리암시놀론 주사액을 30 게이지 침의 1 ml 튜버쿨린 주사기에 4 mg/0.1 ml를 담아, 각막윤부에서 3.5 mm 떨어진 하이측 부위의 유리체강 내 주입하였다. 모든 군에서 트리암시놀론 용액은 ve-

hicle을 분리하지 않고 흔들어 잘 섞은 후 무균적으로 채취하였다. 주사 후 3일간 하루 4회 오픈룩사신 0.3% 점안액(삼일제약, 한국)을 점안하였다.

모든 대상자는 1일, 3일, 1주, 2주, 4주, 8주, 12주에 추적관찰하여 시력, 안압을 측정하고 세극등현미경에 부착된 영상획득장치를 이용하여 투명기름방울모양 잔존물의 발생, 존속, 감소여부를 조사하였다. 잔존물 양은 안저렌즈를 이용한 세극등 검사시(배율 ×16) 1×3 mm의 slit beam에서 관찰되는 잔존물 개수로써 정도를 나누었다. 즉 잔존물이 3개 이하로 관찰되는 경우를 trace, 4개 이상 10개 이하로 관찰되는 경우를 1+, 11개 이상 20개 이하로 관찰되는 경우를 2+, 21개 이상인 경우를 3+으로 하여 4단계로 나누었다(Fig. 1). 잔존물을 측정한 부위는 환자마다 차이가 있었으며 가장 많이 관찰되는 부위에서 측정하였다.

통계처리는 각 군간 통계적 유의함을 검정하기 위하여 Independent *t*-test를 사용하였고, 유의검정 수준은 0.05로 하였다.

결 과

국내에서 대학병원급 18개 병원을 조사한 결과 눈속 주사용으로 사용되고 있는 트리암시놀론 제제는 주로 4가지였고, 트리암 주[®] (신풍제약)이 7개 병원, 트리암[®] (동광제약)이 5개 병원, 아세돌론[®] (건일제약) 2개 병원, 탐세톤[®] (한울제약)이 5개 병원에서 사용되고 있었다.

해외에서는 미국 Bristol-Myers Squibb사의 케나로그-40[®] (Kenalog-40[®])이나 같은 성분의 케나코트-에이[®] (Kenacort-A[®]), 볼론-에이[®] (Volov-A[®])가 사용되고 있으나 국내 시판되고 있는 상기 제제들은 오리지널 제제와의 조성이 다소 다르게 임의 제조된 제네릭(generic) 제제들이다.

각 제제별 성분 조성을 보면 트리암시놀론 아세토니드는 40 mg/ml로 동일하였고 보존제인 벤질 알코올(benzyl alcohol)은 트리암주[®]와 아세돌론[®]에서 케나로그-40[®]과 같은 9.0 mg/ml 함유되어 있으며, 트리암[®]과 탐세톤[®]에서 각각 4 mg/ml, 4.5 mg/ml의 함량이었다. 또 다른 보존제인 벤잘코늄(benzal conium)은 아세돌론[®]에만 0.1 mg/ml였다. 현탁화제인 카르복시 메틸셀룰로오스(carboxymethylcellulose)는 트리암주[®]에서만 케나로그-40[®]과 동일하게 7.5 mg/ml

였고 트리암[®], 아세돌론[®]에서 0.8 mg/ml, 탐세톤[®]에서 2 mg/ml였다. 역시 현탁화제인 폴리소르베이트 80(polysorbate 80)도 트리암주[®]에서만 케나로그-40[®]과 동일하게 0.4 mg/ml이고 트리암[®], 아세돌론[®]에서 0.8 mg/ml, 탐세톤[®]에서 2 mg/ml였다. 그 외 등장화제 염화나트륨, 산도조절제 수산화나트륨 등 미량성분에도 다소간의 차이가 있었다(Table 1).

IVTA시행의 총 대상안은 40명 40안이었으며 성별 분포와, 연령은 Table 2와 같으며 각군에서 유의한 차이는 없었다. 황반부종의 원인이 된 질환은 망막분지정맥폐쇄, 당뇨망막병증, 연령관련황반변성 등이었다. 각군의 추적관찰기간은 최소 8주였다. 각군에서 모두 IVTA 후 투명 기름방울모양 잔존물의 발생이 있었으며 발생률은 20%에서 50%, 평균발생시기는 1주에서 5.5주, 발생량은 1+에서 4+까지 다르게 나타났다(Table 2). 평균발생량은 트리암주[®]에서 가장 많아 3+였고 트리암[®]과 아세돌론[®]에서 2+, 탐세톤[®]에서 1+였다(Fig. 2). 트리암주[®]에는 vehicle 성분 중 카르복시메틸셀룰로오스의 함량이 많아 잔존물 발생량과의 연관성을 시사할 수 있겠으나 그 외에 잔존물의 발생률이나 발생시기, 발생량과 vehicle 성분 차이와의 뚜렷한 연관성은 없었다.

Table 1. Vehicle ingredients*

Ingredients	Kenalog-40 ^{®†}	TriamJoo [®]	Triam [®]	Acedolone [®]	Tamcetone [®]
Preservatives (mg/ml)					
Benzyl alcohol	9.0	9.0	4.0	9.0	4.5
Benzalconium chloride	-	-	-	0.1	-
Suspending agents (mg/ml)					
Carboxymethylcellulose	7.5	7.5	0.8	0.8	2.0
Polysorbate 80	0.4	0.4	0.8	0.8	2.0

* Based on the manufacturer's report; [†] Original agent of Bristol-Myers Squibb company of U.S.A.

Table 2. Dermographic data and manifestation of clear oil-droplet residue after intravitreal triamcinolone acetone injection

	TriamJoo [®] (n=10)	Triam [®] (n=10)	Acedolone [®] (n=10)	Tamcetone [®] (n=10)
Average age (years)	56.23	57.22	60.03	61.56
Gender (Male:Female)	4:6	5:5	3:7	4:6
Cause of macular edema				
Diabetic retinopathy	3	4	3	4
Age related macular degeneration	1	-	-	-
Retinal venous occlusion	6	4	6	5
Etc.	-	2	1	1
Clear oil-droplet residue				
Incidence	50% (5/10)	50% (5/10)	40% (4/10)	20% (2/10)
Average of appearance (weeks)	5.5	5.2	1.25	1
Average of Amount	3+	2+	2+	1+
3 Follow-up duration (weeks)	20.6	19.1	17.5	13.4

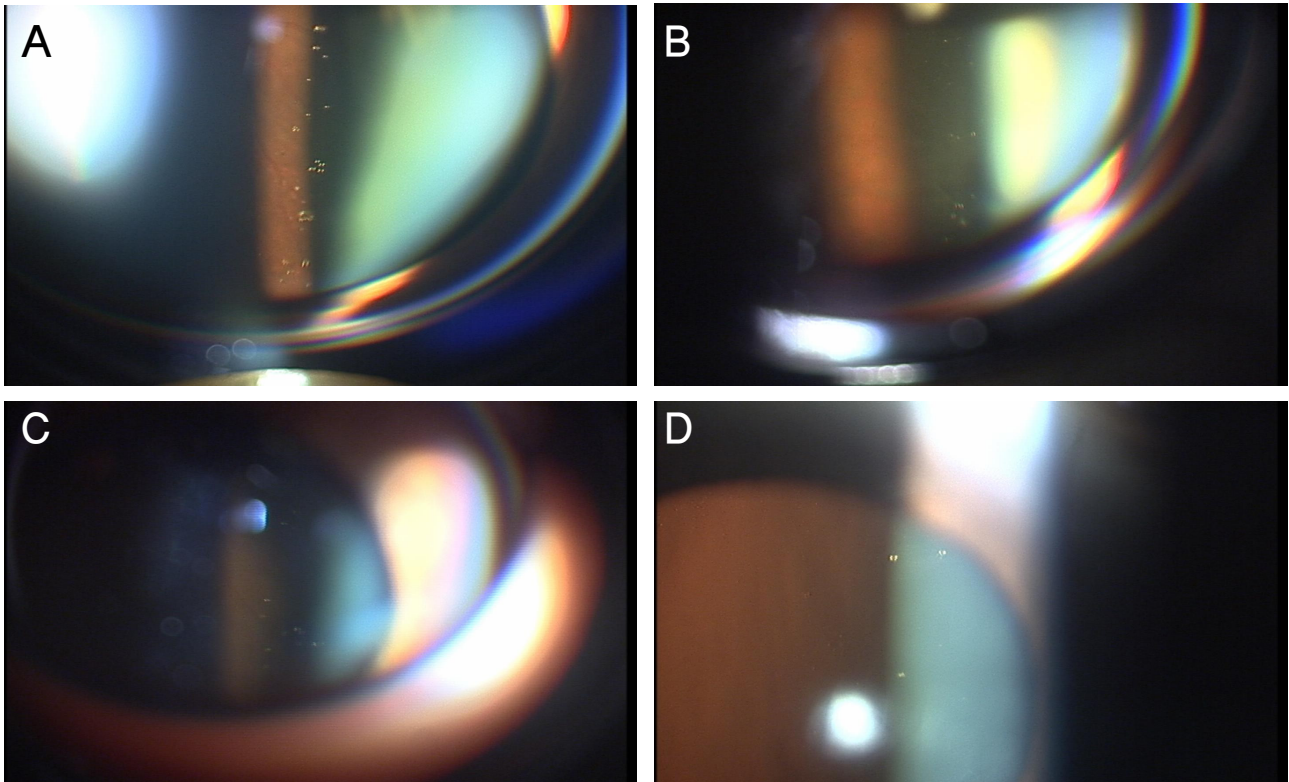


Figure 2. The clear oil-drop residues after intravitreal triamcinolone acetonide injection. TriamJoo[®] (A), Triam[®] (B), Acedolone[®] (C), Tamcetone[®] (D).

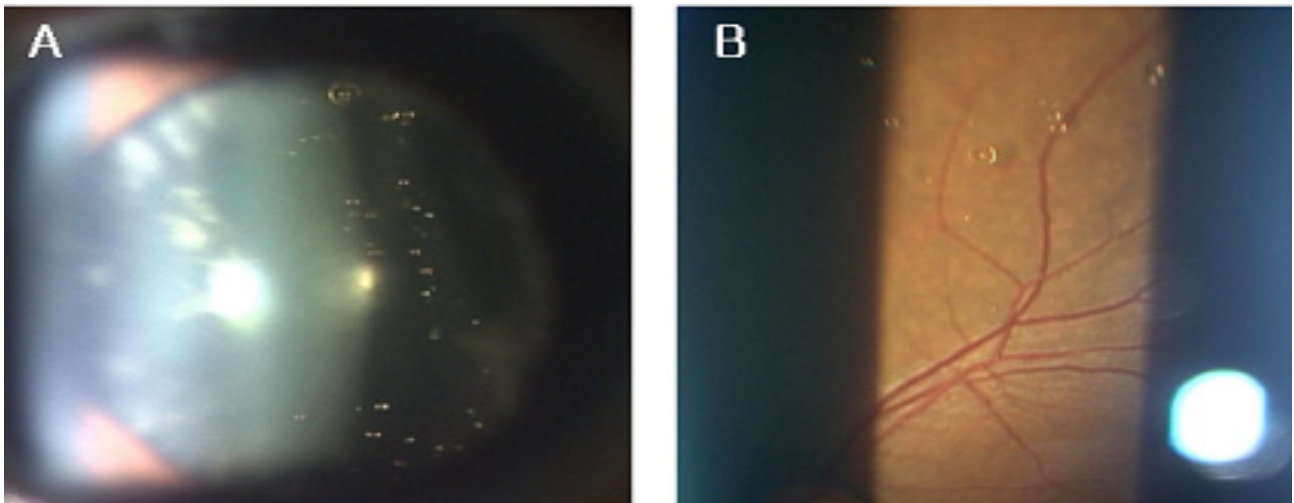


Figure 3. (A) The clear oil-drop residues could be observed in the anterior vitreous cavity without a fundoscopic lens. (B) They were mainly floating superiorly in the vitreous cavity.

이렇게 발생양상에는 각 군에서 차이가 있었지만 잔존물의 성상은 유사하였는데, 주로 상측 유리체에 부착되어 무리지어 있었으며 유동성이 있으며 크기와 개수는 다양하였고 장기간에 걸쳐 크기와 개수가 감소하는 양상이었다(Fig. 3).

각 군에서 안압상승의 지속이나 백내장, 안내염 등 합병증은 발견되지 않았다.

고 찰

현재 여러 가지 안염증질환 및 황반부종에 사용되는 모든 상용화된 트리암시놀론 제제들은 원래 피부, 근육이나 관절강, 눈 주위 등에 주사 용도로 개발된 것들이므로, 눈 속 주입시의 장, 단기 안전성에 대한 연구가 필요하다. 상용화된 트리암시놀론 주사액은 40 mg의

백색의 트리암시놀론 아세토니드 분말과 1 ml의 vehicle로 구성되어 있으며, vehicle은 주사액을 장기 보존하고, 현탁액 상태가 되게하여 생체 주입시 트리암시놀론이 바로 분해되지 않고, 일정기간 존속하여 약리효과가 지속되도록 하는 역할을 한다.

최근 트리암시놀론 유리체강내 주사후 발생하는 합병증-안압상승, 백내장, 무균성 안내염 등이 트리암시놀론 자체 혹은 vehicle 성분때문에 의한다는 것갈리는 보고가 있다. Yu et al⁵은 눈속 트리암시놀론의 용량이 높을수록 망막 시세포 외절이 파괴되고 대식세포와 유사한 세포가 망막하 공간으로 이동하는 변화가 더 심하게 나타나므로 트리암시놀론 자체의 망막독성에 대해 강조하였고, Yeung et al⁶은 사람 망막색소상피를 배양한 결과 vehicle만 첨가한 군에서는 세포독성이 발견되지 않고 트리암시놀론의 농도가 높을수록 세포생존률이 낮다고 하였다. 반면 vehicle 성분의 하나인 벤질알코올이 눈속독성을 일으켜 시세포의 파괴 등 망막 외층의 변화가 초래된다는 보고가 있고⁷, vehicle 성분이 망막독성과 망막전위도변화, 수정체 경도의 일시적 증가와 관련이 있다는 보고도 있다.⁸ 또 Narayanan et al⁹은 망막신경각각세포와 망막색소상피세포 배양 실험결과 트리암시놀론 자체의 독성이 vehicle 성분에 의해 강화된다고 하였다. 앞서 언급한 모든 연구들에는 미국 Bristol-Myers Squibb사의 케나로그-40[®] (Kenalog-40[®])가 사용되었다.

주요 vehicle 성분을 보면 벤질 알코올은 보존제로 약한 방향성의 무색액체로 수용성이며, 눈 속 조직에 대한 독성이 적다고 보고된 바 있지만¹⁰, 시세포에 독성이 있다는 보고도 있으며⁷, 카르복시메틸셀룰로오스는 현탁화제로 트리암시놀론을 점조성의 현탁액으로 만드는 역할을 하지만, 눈 속 독성에 대해서는 연구된 바 없으며, 눈 이외의 경로로 주입시 두드러기, 혈관부종, 아나필락시스 등의 전신부작용이 발생할 수 있다는 보고들이 있다.¹¹ 다른 현탁화제 성분인 폴리소르베이트 80은 비이온성 계면활성제로 lipid emulsion형성에 필요한 물질로서 안구독성이 있는 고농도의 계면활성제에 비해 보다 안전하다고 알려져 있다.¹²

Vehicle 성분의 망막독성 가능성이 제기되면서 트리암시놀론 유리체강내 주사시 vehicle을 제거하는 방법들이 소개되었는데, 침강법(Sedimentation method)¹³, 원심분리법(Density gradient centrifugation method)¹⁴, 고성능액체크로마토그래피(High-performance liquid chromatography)¹⁵ 등이 있다.

저자들은 이전의 연구에서 정상적인 트리암시놀론의 유리체강내 주사후 주로 상부유리체내에 유동성의 투명 기름모양 잔존물이 생기는 것에 대해 보고한 바 있는

데, vehicle을 침강법으로 제거하였을 때 제거하지 않은 군에 비해 37.9%에서 20.8%로 그 발생비율과 지속기간에 현저한 감소가 있었다.⁴ 이러한 사실은 이들 잔존물이 vehicle 성분일 가능성이 높다는 사실을 시사하는데 vehicle 성분 중 벤질 알코올은 물에 녹기 때문에 부유물을 형성하기 어려울 것으로 생각되고, 카르복시메틸셀룰로오스나 폴리소르베이트 80은 팽윤하여 현탁액이 되는 성질이 있으므로, 이들이 기름방울 모양 잔존물의 성분이라고 추정할 수 있겠으나 잔존물에 대한 정성적인 검사는 이루어지지 못했다.

국내에서 주로 사용되고 있는 4가지 트리암시놀론 제재를 조사한 결과 해외의 연구들에 사용되고 있는 케나로그[®]와는 vehicle 성분에서 상당한 차이가 있었다. 아세돌론[®]에서는 점안시 세포자연사, 상피세포막손상, 보호 효소파괴 등의 각막독성이 보고된¹⁶ 보존제인 벤잘코늄이 첨가되어 있었다.

또 본 연구에서 각 제품별로 유리체강내 주사후 잔존물의 발생양상에서도 차이가 나타났는데, 이는 vehicle 성분조성의 차이와 연관이 있을 것으로 추정된다. 트리암주[®]에서 잔존물의 발생률과 발생정도가 가장 높았는데, vehicle 성분 중 카르복시메틸셀룰로오스의 함량이 많아 잔존물 발생률과 연관성을 시사할 수 있으나 그 외에 잔존물의 발생률이나 발생시기, 발생량과 vehicle 성분 차이와의 뚜렷한 연관성은 없었다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있는데 실험 대상의 규모가 작아 각 요소의 통계적 유의성을 구하는데 어려움이 있었고, 추적기간이 짧아 장기적 결과를 보여주지 못했다. 그리고 잔존물의 성분에 대한 정성적인 연구는 이루어지지 않아 의문점이 남는다. 그러나 vehicle 성분과 유리체강내 잔존물 발생양상의 연관성에 대한 의미 있는 정보를 제공한다고 생각된다.

각 제품별로 유리체강내 잔존물 발생에 차이가 있으므로 눈속잔류기간 및 약효지속기간에도 차이가 있을 것으로 생각되며 안정성 및 약효에 대한 통일된 검증이 필요하겠다. 또 vehicle 성분의 차이가 합병증 발생과 어떤 연관이 있는지에 대한 연구도 뒤따라야 하겠다.

저자들은 추가적으로 오리지날제제와 성분이 같은 케나코트[®]에서도 투명잔존물이 발생하는지에 대해서도 연구를 진행 중에 있다.

참고문헌

- 1) Kai W, Yanrong J, Xiaoxin L. Vehicle of triamcinolone acetonide is associated with retinal toxicity and transient lens density. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006;244:1152-9.
- 2) Narayanan R, Mungcal JK, Kenney MC, et al. Toxicity of triamcinolone acetonide on retinal neurosensory and pigment

- epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47:722-8.
- 3) Morrison VL, Koh HJ, Cheng L, et al. Intravitreal toxicity of the kenalog vehicle (benzyl alcohol) in rabbits. Retina 2006;26:339-44.
- 4) Kang SM, Park YS, Lee BR. The Clear Oil-drop Residue in the Vitreous Cavity after Intravitreal Triamcinolone Injection. J Korean Ophthalmol Soc 2007;48:665-70.
- 5) Yu SY, Damico FM, Viola F, et al. Retinal toxicity of intravitreal triamcinolone acetonide: A morphological study. Retina 2006;26:531-6.
- 6) Yeung CK, Chan KP, Chan CK, et al. Cytotoxicity of triamcinolone on cultured human retinal pigment epithelial cells: comparison with dexamethasone and hydrocortisone. Jpn J Ophthalmol 2004;48:236-42.
- 7) Morrison VL, Koh HJ, Cheng L, et al. Intravitreal toxicity of the kenalog vehicle (benzyl alcohol) in rabbits. Retina 2006;26:339-44.
- 8) Kai W, Yanrong J, Xiaoxin L. Vehicle of triamcinolone acetonide is associated with retinal toxicity and transient increase of lens density. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006;2:1-8.
- 9) Narayan R, Mungcal JK, Kenney MC, et al. Toxicity of triamcinolone acetonide on retinal neurosensory and pigment epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47:722-8.
- 10) Yeung CK, Chan KP, Chiang SWY, et al. The toxic and stress responses of cultured human retinal pigment epithelium (ARPE19) and human glial cells (SVG) in the presence of triamcinolone. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:5293-300.
- 11) Beaudouin E, Kanny G, Gueant JL. Anaphylaxis caused by carboxymethylcellulose: report of 2 cases of shock from injectable corticoids. Allerg Immunol 1992;24:333-5.
- 12) Yoshikawa K, Kotake S, Ichiishi A, et al. Posterior sub-Tenon injections of repository corticosteroids in uveitis patients with cystoid macular edema. Jpn J Ophthalmol 1995;39:71-6.
- 13) McGhee CN, Dean S, Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. Drug Saf 2002;25:33-55.
- 14) Hernaez-Ortega MC, Soto-Pedre E. A simple and rapid method for purification of triamcinolone acetonide suspension for intravitreal injection. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2004;35:350-1.
- 15) Nishimura A, Kovayashi A, Segawa Y, et al. Isolating triamcinolone acetonide particles for intravitreal use with a porous membrane filter. Retina 2003;23:777-9.
- 16) Walker TD. Benzalkonium toxicity. Clin Experiment Ophthalmol 2004;32:657.

=ABSTRACT=

The Clear Oil-drop Residue After Intravitreal Injection: Comparison between Different Brands of Triamcinolone Acetonide

**Han Woong Lim, M.D., Byung Woo Ko, M.D., Yumi Song, M.D.,
Young Sook Park, M.D., Byung Ro Lee, M.D.**

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

Purpose: To investigate the characteristics of the clear oil-drop residue observed in the vitreous cavity after intravitreal injection of different brands of triamcinolone acetonide (TA), and to compare this ingredient's effects in those products.

Methods: Intravitreal injections of four different brands of triamcinolone acetonide (4 mg/0.1 mL), which are commercially available in Korea, were given to 40 eyes for the treatment of macular edema due to a variety of causes from October 2005 through February 2006. Regular slit-lamp biomicroscopy of fundus had been performed periodically with digital image acquisition equipment after injection of TA for at least two months. We analyzed the characteristics of this residue and compared the number and size of this residue in each product.

Results: Four TA products commercially available in Korea were used, with vehicles composed of preservatives and suspending agents. There were differences between products in respect to ingredients and content, as well as the characteristics of the intravitreal clear oil droplet-like residue.

Conclusions: Each TA product has a variable frequency and variable amounts of clear oil droplet-like residue, which seems to be a component of the vehicle. This variation could generate differences in efficacy, side effects, and retaining duration. It should be verified whether commercial TA products are consistently safe and effective.

J Korean Ophthalmol Soc 49(7):1087-1093, 2008

Key Words: Clear oil-drop residue, Intravitreal triamcinolone injection, Vehicle

Address reprint requests to **Byung Ro Lee, M.D.**

Department of Ophthalmology, College of Medicine, Hanyang University Hospital

#Haengdang 1-dong, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea

Tel: 82-2-2290-8570, Fax: 82-2-2291-8517, E-mail: Brlee@hanyang.ac.kr