대한안과학회지 제 49 권 제 5 호 2008
J Korean Ophthalmol Soc 49(5):743-752, 2008
DOI : 10.3341/jkos.2008.49.5.743

유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 예방적 안압하강제의 효과

이명원 · 경성은 · 장무환

단국대학교 의과대학 안과학교실

목적 : 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 발생하는 안압상승과 연관된 위험요인을 밝히고 예방적으로 안압하강제를 주었을 때의 예방효과에 대해 알아보고자 하였다.
대상과 방법 : 유리체강내 트리암시놀론 주입술을 시행받을 64명의 67안을 대상으로 무작위로 안압하강제를 점안한 군(40안)과 점안하지 않은 군(27안)으로 나누어 두 군의 안압을 시술 전, 시술 후 1주일과 한달 간격으로 6개월간 측정하고 안압 변화를 전향적으로 분석하였다.
결과 : 안압하강제를 점안한 군의 시술 후 1주일 째 평균 안압은 11.93±3.36 mmHg, 점안하지 않은 군의 시술 후 1주일째 평균 안압은 13.58±3.25 mmHg 였으며 점안한 경우가 1주일째 유의한 안압하강을 보였으나(p=0.049) 그 이후 시기에는 유의한 안압하강효과는 없었다. 22 mmHg 이상의 높은 안압상승을 보인 환자는 3개월부터 시작하여 6개월 후 안압하강제를 점안한 군에서는 총 8안(20%), 사용하지 않은 군에서는 총 7안(25.9%)이었으며 두 군간의 유의한 차이는 없었다(p>0.05).
결론 : 안압하강제를 예방적으로 점안하면 초기에 발생하는 급격한 안압상승을 막을 수 있어 망막과 시신경의 미세한 손상을 최대한 예방할 수 있을 것으로 사료되나 3개월 이후 발생한 22 mmHg 이상의 높은 안압상승의 빈도는 두 군간 차이가 없어 장기적인 예방효과를 기대하기엔 무리가 있다고 볼 수 있다.
〈한안지 49(5):743-752, 2008〉

유리체강내 트리암시놀론 주입술은 최근 포도막염이나 망막혈관질환 등에 의한 황반부종의 치료에 널리 사용되고 있다. 또한 증식성 유리체망막병증(PVR)과 노인성 황반변성에 의한 맥락막 신생혈관(CNV) 등의 안내 증식성 질환의 치료법으로도 사용되고 있다.[1-4]

트리암시놀론은 다른 스테로이드 제제와 비교하여 물에 잘 녹지 않는 특징을 가지고 있어 안내에 주사하게 되면 3개월 정도의 긴 시간동안 일정한 안내 농도를 유지하며 작용하게 된다. 또한 섬유모세포 증식 억제효과는 덱사메타존 (dexamethasone)에 비해 21배 이상 강력하다.[5,6]

유리체강내 트리암시놀론 주입술에 의한 여러 합병증이 보고되었지만 그 중 가장 빈도가 높은 것은 안압상승이다. 이는 트리암시놀론의 주입으로 인한 이차적인 안압 상승에 의한 것 뿐만 아니라 스테로이드에 의한 이차성 개방각 녹내장 때문에 발생한다.[7] 최근 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 단기간내의 안압변화에 대한 보고에서 시술 후 10~30분 후에 급격한 안압상승이 있으며 그 이후 안압은 시술 전 범위로 감소한다고 하였다.[8] 또한 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 1, 2개월 후에 가장 많은 안압상승을 보인다는 보고[9,10]가 있으며 전방각을 조직검사 해보았을 때 하얀 결정들이 섬유주에 침착된 것을 확인하였다.[11] 그러나 아직 안압상승에 대한 예방적 치료 효과에 대한 논란은 계속되고 있으며 현재 예방적 안압하강제 점안을 통한 효과에 대한 보고는 없다.

이에 본 저자는 유리체강내 트리암시놀론 주입술의 가장 흔한 합병증인 안압상승에 대해 예방적으로 안압하강제(Brimonidine Purite 0.15%, Alphagan® P, Allergan)을 사용하였을 때 예방효과가 있는지 알아보고자 하였다.

〈접수일 : 2007년 8월 21일, 심사통과일 : 2007년 12월 27일〉

통신저자 : 장 무 환
충남 천안시 안서동 산16-5
단국대학교병원 안과
Tel: 041-550-6377, Fax: 041-561-0137
E-mail: changmh@dankook.ac.kr

대상과 방법

2004년 11월에서 2006년 8월까지 본원에서 황반부종으로 유리체강내 트리암시놀론 주입술을 시행받은 환자 중 6개월간 추적관찰이 가능한 74명의 76안을 대상

으로 무작위로 Brimonidine 0.15%를 시술 후 점안한 군과 점안하지 않은 군으로 나누어 전향적으로 조사하였다. 76안 중 과거 유리체 절제술은 받은 환자, 과거 녹내장 또는 고안압증으로 진단받았던 병력이 있는 환자, 결막하 또는 유리체강내 트리암시놀론 주입술을 1회 이상 시행받은 환자, 현재 스테로이드 점안약 또는 전신적 스테로이드를 사용 중이거나 과거력이 있는 환자, 과거 안압하강제를 사용한 기왕력이 있는 환자는 제외하였다. 그리하여 76안 중 67안(64명)이 대상이 되었고 주사 전 안압은 67안 모두에서 21 mmHg 이하였다. 64명 중 남자는 36명(38안), 여자는 28명(29안)이었고 연령별로는 60세 미만이 30명(32안), 60세 이상이 34명(35안)이었다. 황반부종의 원인질환으로는 당뇨망막병증이 34안, 분지망막정맥폐쇄가 22안, 노인성 황반변성이 3안, 기타질환(포도막염, 황반앞막 등)이 8안이었다.

시술 방법은 점안 마취 후 5% povidone iodine으로 눈 주위를 소독한 후, 주사 전 각막 윤부에서 약 0.1 cc의 전방천자를 시행하였다. 그 후 각막 윤부로부터 수정체안에서는 3.5 mm, 인공수정체안에서는 3.0 mm 떨어진 하이측 부위에 30게이지 바늘을 이용하여 4 mg/0.1 cc 트리암시놀론(탐세론 40 mg/ml, 한올제약)을 주사한 후 주입부를 면봉으로 10초간 압박하여 유리체역류를 막았다. 그 후 Brimonidine 0.15% 투약군은 시술 후 한 방울을 점안한 후 하루 2회씩 1주일간 점안토록 하였다. 두 군 모두 시술 후 1주일간 Ofloxacin (오큐프록스, 삼일제약)을 하루 4회 점안하였다.

안압측정은 시술 후 1주일, 1~6개월 동안 1개월 간격으로 비접촉안압계(Tonometer KT 500, Kowa)를 이용하여 측정하였다. 안압은 3회 측정한 평균값을 사용하였고 비접촉안압계로 측정이 안되거나 20 mmHg 이상인 환자들은 골드만 압평안압계로 재측정하여 오차를 최대한 줄였다. 경과관찰 기간동안 안압이 22 mmHg 이상일 경우 높다고 판단하였고 이 경우 추가로 Dorzolamide Hydrochloride Timolol Maleate (Cosopt®, MSD, USA)을 하루 2회 점안하였으며 Brimonidine 0.15%만의 예방효과를 보기 위해 점안 이후의 기간은 제외시켰다. 그리고 제외된 환자들은 각 시기별로 그 수를 확인하여 두 군간 빈도의 차이를 비교하였다.

Brimonidine 0.15% 점안 유무에 따른 각 시기별 안압의 변화를 서로 비교하고 시술전후의 안압변화를 비교하였다. 또한 안압 상승과 관계있는 요인 분석을 위해 환자들의 나이, 성별, 시술 전 안압, 당뇨 및 고혈압의 유무 등에 의한 각 시기별의 평균안압의 변화를 관찰하였다. 나이, 시술 전 안압, 당뇨, 고혈압에 대해서는 Brimonidine 0.15% 투약 유무에 따른 예방효과를 분석하였으며 시술 전 안압의 경우 Brimonidine 0.15% 투약유무에 따른 시술 전후 안압의 차이를 추가로 분석하였다. 통계학적 분석은 SPSS version 10.0.7 프로그램을 사용해 Chi-square test, Student T-test, Paired T-test, Fisher-exact test, Mann-Whitney test, Kolmogorov-Smirnov test를 이용하였고, 통계적 유의성은 p값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

67안 중 Brimonidine 0.15%를 사용한 군은 40안이었고 사용하지 않은 군은 27안이었다. 평균 나이는 Brimonidine 0.15%를 사용한 군이 59.7±13.2 세, 사용하지 않은 군이 57.2±12.2세였으며 남자는 각각 25안, 13안, 여자는 15안, 14안이었다. 황반부종의 원인은 비증식성 당뇨망막병증이 각각 13안, 10안, 증식성 당뇨망막병증이 8안, 3안, 망막정맥폐쇄가 14안, 8안이었다. 나이, 성별, 원인에 의한 두 군간의 통계학적 차이는 없었다(Table 1). 두 군의 유리체강내 트리암시놀론 주입술 전 안압은 각각 12.69±2.37 mmHg, 12.27±2.17 mmHg 이며 둘 사이의 통계학적인 유의성은 없었다. 시술 1주일 후 측정한 평균안압은 Brimonidine 0.15%를 점안한 군이 11.93±3.36 mmHg, 점안하지 않은 군이 13.58±3.25 mmHg로 유의한 안압감소를 보였고(p=0.049, Table 2, Fig. 1), 6개월 후에도 두 군간의 유의한 차이를 보였다(p=0.026).

Table 1. Patient demographics in each group

Characteristics	Brimonidine 0.15% used	Brimonidine 0.15% not used	p-value
Number of eyes	40	27	
Age (years)	59.7±13.2	57.2±12.2	0.435*
Gender (male:female)	25:15	13:14	0.317†
Cause of macular edema			
NPDR	13	10	0.795†
PDR	8	3	0.504†
BRVO/CRVO	14	8	0.792†

NPDR = nonproliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy, BRVO = branched retinal vein occlusion; CRVO = central retinal vein occlusion; * Paired t-test; † Chi-square test.

Table 2. Mean intraocular pressure (mmHg) at preinjection and 1 week, monthly until 6 months after intravitreal triamcinolone acetonide injection in each group

Follow-up time	Number of eyes		IOP (mmHg)				p-value*
	Use Brimonidine 0.15%	Not use Brimonidine 0.15%	Use Brimonidine 0.15%	*p*-value†	Not use Brimonidine 0.15%	*p*-value†	
Pre-injection	40	27	12.69±2.37		12.27±2.17		0.464
1 week	40	27	11.93±3.36	0.036	13.58±3.25	0.006	0.049
1 Month	40	27	13.10±3.23	0.285	14.02±2.52	0.000	0.219
2 Months	40	27	13.92±3.78	0.008	14.77±4.32	0.002	0.396
3 Months	36	24	12.98±4.63	0.372	14.59±4.67	0.009	0.193
4 Months	34	21	12.46±3.89	0.825	13.35±3.11	0.030	0.382
5 Months	33	21	12.57±4.43	0.747	13.65±3.74	0.025	0.358
6 Months	32	20	11.93±2.37	0.193	13.64±2.94	0.006	0.026

* statistical significance of between IOP of use Brimonidine 0.15% and not use Brimonidine 0.15%, Student's *t*-test; † statistical significance of between the preoperative IOP and the postoperative IOPs, Paired *t*-test.

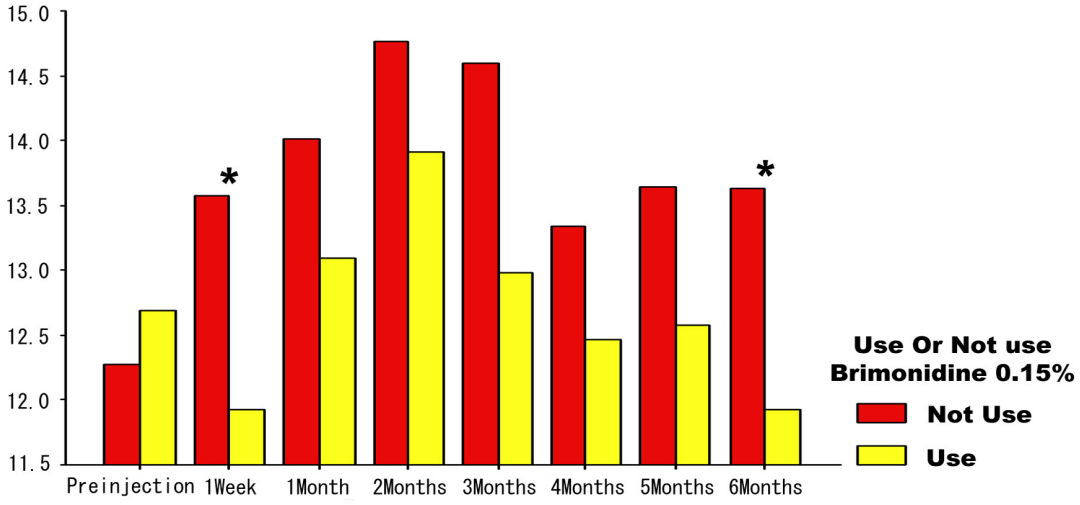

Figure 1. Serial change of mean intraocular pressure in each group. * Statistically significantly different between the two groups (p<0.05, Student's *t*-test).

그러나 1~5개월간 측정한 두 군의 평균안압 간에는 통계학적으로 유의한 안압감소 효과를 보이지 않았다(Table 2). 그리고 각각 두 군의 시술 전 평균안압과 시술 후 평균안압간의 차이에 대한 분석결과 Brimonidine 0.15%를 점안한 군에서는 1주일, 2개월째 통계학적으로 유의한 안압감소를 보였으며 Brimonidine 0.15%를 점안하지 않은 군에서는 모든 시기에 통계학적으로 유의한 안압상승을 보였다(Table 2).

유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 안압 상승을 일으키는 요인에 대한 분석을 위해 당뇨, 고혈압, 나이, 시술 전 안압을 기준으로 각 시기의 평균안압을 각각 비교해보았다(Table 3). 당뇨와 고혈압의 유무에 따라 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 시기별 안압변화에 유의한 차이를 보이지 않았으나 나이가 60세 이하인 경우 시술 후 1, 2개월째 평균안압이 60세 이상인 군보다 유의한 상승을 보였다(p=0.030, p=0.022).

당뇨, 고혈압, 나이, 시술 전 안압에 대하여 Brimonidine 0.15%의 사용유무에 따른 각 시기별 평균안압을 각각 비교해보았다. 당뇨가 있는 38안 중 Brimonidine 0.15%를 점안한 군은 22안이며 점안하지 않은 군은 16안이었고 당뇨가 없는 29안 중 Brimonidine 0.15%를 점안한 군은 18안, 점안하지 않은 군은 11안이었다. 이 중 당뇨가 있는 군 중 Brimonidine 0.15%를 점안한 군의 1주일 째 평균 안압이 11.26±2.17 mmHg로 점안하지 않은 군의 13.46±3.85 mmHg에 비해 유의한 안압하강을 보였다(p=0.031). 그러나 그 이후의 평균안압에서는 유의한 차이를 보이지 못했다(Table 4).

고혈압이 있는 28안 중 Brimonidine 0.15%를 점안한 군은 22안이며 점안하지 않은 군은 6안이었고, 고혈압이 없는 39안 중 Brimonidine 0.15%를 점안한

Table 3. Effects of DM, HTN, age, preinjection intraocular pressure on mean intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide

		IOP (mmHg)							
		Pre-injection	1 week	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	6 months
DM	+	12.48±2.26	12.19±3.15	13.20±2.97	14.08±3.75	13.82±4.76	12.87±3.71	12.93±4.48	12.35±2.58
	(No.)	(38)	(38)	(38)	(38)	(35)	(33)	(32)	(31)
	-	12.58±2.35	13.12±3.67	13.81±3.00	14.49±4.36	13.35±4.63	12.70±3.54	13.07±3.79	12.92±2.93
	(No.)	(29)	(29)	(29)	(29)	(25)	(22)	(22)	(21)
	p-value*	0.858	0.266	0.409	0.682	0.706	0.869	0.906	0.461
HTN	+	12.42±2.36	12.46±3.65	13.55±3.04	14.39±3.42	13.09±4.39	12.89±4.25	12.64±3.49	12.22±2.56
	(No.)	(28)	(28)	(28)	(28)	(24)	(23)	(22)	(21)
	-	12.60±2.25	12.68±3.24	13.41±2.96	14.17±4.40	13.98±4.87	12.73±3.14	13.23±4.62	12.83±2.82
	(No.)	(39)	(39)	(39)	(39)	(36)	(32)	(32)	(31)
	p-value*	0.755	0.795	0.842	0.826	0.472	0.870	0.614	0.438
Age	≤60	13.11±2.29	13.05±3.52	14.21±3.39	15.30±4.68	14.57±5.03	12.97±3.22	12.82±3.36	12.74±2.62
	(No.)	(35)	(35)	(35)	(35)	(29)	(25)	(25)	(24)
	>60	11.87±2.11	12.09±3.22	12.66±2.23	13.12±2.72	12.74±4.20	12.66±3.95	13.14±4.82	12.45±2.83
	(No.)	(32)	(32)	(32)	(32)	(31)	(30)	(29)	(28)
	p-value*	0.026	0.253	0.030	0.022	0.133	0.750	0.778	0.700
IOP	≥15	15.88±1.74	16.07±3.80	17.20±2.29	18.94±2.74	18.77±3.98	16.00±1.05	18.58±6.85	15.48±2.23
	(No.)	(10)	(10)	(10)	(10)	(6)	(5)	(5)	(5)
	<15	11.76±1.84	11.98±2.95	12.81±2.58	13.44±3.61	13.05±4.41	12.48±3.62	12.42±3.43	12.27±2.59
	(No.)	(57)	(57)	(57)	(57)	(54)	(50)	(49)	(47)
	p-value*	0.000	0.000	0.000	0.000	0.004	0.036	0.001	0.011

DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; IOP = intraocular pressure; * Student's *t*-test.

Table 4. Effects of Brimonidine 0.15% on intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide in each DM, HTN group

		IOP (mmHg)							
	Brimonidine	Pre injection	1 week	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	6 months
DM (+)	Use	12.63±2.14	11.26±2.17	12.81±3.10	13.87±3.68	13.17±5.37	12.46±4.08	12.45±4.69	11.74±2.06
	(No.)	(22)	(22)	(22)	(22)	(20)	(20)	(19)	(19)
	Not Use	12.26±2.47	13.46±3.85	13.74±2.78	14.38±3.93	14.69±3.78	13.48±3.11	13.64±4.21	13.32±3.07
	(No.)	(16)	(16)	(16)	(16)	(15)	(13)	(13)	(12)
	p-value	0.619	0.031	0.345	0.683	0.358	0.449	0.466	0.095
DM (-)	Use	12.76±2.68	12.74±4.33	13.45±3.42	13.98±4.00	12.74±3.64	12.46±3.76	12.73±4.21	12.20±2.83
	(No.)	(18)	(18)	(18)	(18)	(16)	(14)	(14)	(13)
	Not Use	12.28±1.74	13.74±2.27	14.41±2.16	15.33±4.98	14.43±6.12	13.12±3.31	13.66±3.08	14.10±2.88
	(No.)	(11)	(11)	(11)	(11)	(9)	(8)	(8)	(8)
	p-value	0.609	0.423	0.414	0.426	0.393	0.681	0.594	0.154
HTN (+)	Use	12.52±2.49	11.88±3.73	13.44±3.32	14.45±3.73	13.00±4.82	12.62±4.70	12.18±3.65	11.45±2.14
	(No.)	(22)	(22)	(22)	(22)	(19)	(18)	(17)	(16)
	Not Use	12.03±1.90	14.60±2.57	13.95±1.80	14.17±2.15	13.40±2.48	13.90±1.94	14.20±2.58	14.68±2.39
	(No.)	(6)	(6)	(6)	(6)	(5)	(5)	(5)	(5)
	p-value	0.661	0.107	0.726	0.861	0.863	0.563	0.267	0.010
HTN (-)	Use	12.89±2.26	11.98±2.95	12.67±3.14	13.27±3.83	12.95±4.54	12.29±2.86	12.98±5.22	12.39±2.56
	(No.)	(18)	(18)	(18)	(18)	(17)	(16)	(16)	(16)
	Not Use	12.34±2.27	13.28±3.42	14.03±2.73	14.94±4.79	14.90±5.09	13.17±3.43	13.48±4.09	13.29±3.10
	(No.)	(21)	(21)	(21)	(21)	(19)	(16)	(16)	(15)
	p-value	0.448	0.215	0.156	0.241	0.236	0.433	0.765	0.388

p-value: difference between IOP of use Brimonidine 0.15% and not use Brimonidine 0.15%, Student's *t*-test; DM = Diabetes mellitus, HTN = Hypertension, IOP = intraocular pressure.

군은 18안이며 점안하지 않은 군은 21안이었다. 고혈압 유무와 상관없이 Brimonidine 0.15%를 점안한 군과 점안하지 않은 군 사이의 평균안압의 유의한 차이는 모든 시기에서 보이지 않았다(Table 4).

나이가 60세 이하인 35안 중 Brimonidine 0.15%를 점안한 군은 20안, 점안하지 않은 군은 15안으로 두 군간의 평균안압의 유의한 차이는 보이지 않았으나 60세 이상인 32안에서 시술 후 1개월의 평균안압은 Brimonidine 0.15%를 점안한 군(11.96±2.08 mmHg)이 점안하지 않은 군(13.82±2.05 mmHg)보다 유의한 안압하강을 보였다(p=0.021, Table 5).

시술 전 안압은 15 mmHg를 기준으로 군을 분류하였으며 15 mmHg 이상인 10안 중 Brimonidine 0.15%를 점안하지 않은 군이 2안으로 통계학적인 분석을 하기에는 부족하였다. 그러나 15 mmHg 미만인 군은 총 57안으로 그 중 Brimonidine 0.15%를 점안한 군이 32안, 점안하지 않은 군이 25안으로 통계학적 분석을 시행할 수 있었으며 이 중 시술 후 1주일, 1개월, 3개월, 6개월 째 평균안압에서 Brimonidine 0.15%를 점안한 군이 점안하지 않은 군보다 유의한 안압하강을 보였다(Table 5).

시술 전 안압을 15 mmHg 이상과 미만으로 나눈 군에 대해서는 Brimonidine 0.15%의 점안유무에 따른 시술 전과 후 평균안압의 변화를 비교하였다. 안압이 15 mmHg 이상인 군에서는 Brimonidine 0.15%를 점안한 군의 2개월째 평균안압의 유의한 상승을 제외하고는 Brimonidine 0.15%의 점안유무와 상관없이 시술 전후 평균안압의 유의한 차이는 보이지 않았다. 그러나 Brimonidine 0.15%를 점안하지 않은 군은 2안 밖에 되지 않아 통계학적인 의미를 찾기는 힘들었다.

이에 비해 시술 전 안압이 15 mmHg 미만인 군에서는 의미있는 변화를 보였다. 이들 중 Brimonidine 0.15%를 점안한 군은 시술 전 평균안압에 비해 시술 1주일 후 평균안압의 유의한 감소를 보였고 Brimonidine 0.15%를 점안하지 않은 군에서는 시술 전 평균안압에 비해 시술 후 모든 시기에서 통계학적으로 유의한 안압의 상승을 보였다(Table 6).

Brimonidine 0.15%를 점안한 군과 점안하지 않은 군 모두 시술 후 3개월부터 평균안압 22 mmHg 이상의 높은 안압상승을 보인 환자가 있었으며 6개월 후 Brimonidine 0.15%를 점안한 군에서는 총 8안(20%), 사용하지 않은 군에서는 총 7안(25.9%)이 높은 안압상승을 보였다. 두 군 간에 3, 4, 5, 6개월째 높은 안압상승의 발생빈도에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 7, p>0.05). 모든 환자들은 Dorzolamide Hydrochloride-Timolol Maleate

Table 5. Effects of brimonidine 0.15% on intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide in each group

		IOP (mmHg)							
	Brimonidine	Pre-injection	1 week	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	6 months
Age ≤60	Use	13.50±2.15	12.48±3.44	14.23±3.78	15.19±4.33	13.49±4.60	12.82±3.34	12.05±2.11	12.37±2.29
	(No.)	(20)	(20)	(20)	(20)	(16)	(15)	(15)	(15)
	Not Use	12.59±2.46	13.80±3.60	14.17±2.90	15.45±5.27	15.88±5.40	13.20±3.20	13.97±4.56	13.35±3.14
	(No.)	(15)	(15)	(15)	(15)	(13)	(10)	(10)	(9)
	p-value	0.250	0.281	0.962	0.872	0.209	0.780	0.166	0.385
Age >60	Use	11.88±2.35	11.37±3.26	11.96±2.08	12.64±2.67	12.57±4.72	12.18±4.35	13.01±5.73	11.53±2.45
	(No.)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(19)	(18)	(17)
	Not Use	11.87±1.75	13.30±2.88	13.82±2.05	13.92±2.72	13.06±3.22	13.48±3.17	13.36±3.01	13.86±2.91
	(No.)	(12)	(12)	(12)	(12)	(11)	(11)	(11)	(11)
	p-value	0.993	0.102	0.021	0.205	0.760	0.394	0.850	0.031
IOP ≥15	Use	16.09±1.10	15.59±3.83	17.50±2.49	19.00±6.08	19.46±4.03	16.00±1.20	19.20±7.75	15.42±2.57
	(No.)	(8)	(8)	(8)	(8)	(5)	(4)	(4)	(4)
	Not Use	16.50±0.92	18.00±4.24	16.00±0.42	18.92±2.09	15.3	16.0	16.1	15.7
	(No.)	(2)	(2)	(2)	(2)	(1)	(1)	(1)	(1)
	p-value	0.560	0.560	0.329	0.819				
IOP <15	Use	11.84±1.75	11.01±2.56	11.99±2.33	12.66±2.98	11.93±3.83	11.99±3.89	11.65±2.98	11.42±1.91
	(No.)	(32)	(32)	(32)	(32)	(31)	(30)	(29)	(28)
	Not Use	11.93±1.85	13.22±2.99	13.86±2.55	14.43±4.13	14.56±4.77	13.21±3.13	13.53±3.79	13.52±2.98
	(No.)	(25)	(25)	(25)	(25)	(23)	(20)	(20)	(19)
	p-value	0.850	0.004	0.006	0.066	0.029	0.246	0.059	0.005

p-value: difference between IOP of use Brimonidine 0.15% and not use Brimonidine 0.15%; Student's t-test.

Table 6. Comparison of mean intraocular pressure between preinjection and postinjections in each group

		IOP (mmHg)							
	Brimonidine	Pre-injection	1 week	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	6 months
IOP	Use	16.09±1.10	15.59±3.83	17.50±2.49	19.00±6.08	19.46±4.03	16.00±1.20	19.20±7.75	15.42±2.57
≥15	*p*-value*		0.711	0.215	0.011	0.156	0.873	0.448	0.577
	Not Use	16.50±0.92	18.00±4.24	16.00±0.42	18.92±2.09	15.3	16.0	16.1	15.7
	p-value*		0.638	0.389	0.618				
IOP	Use	11.84±1.75	11.01±2.56	11.99±2.33	12.66±2.98	11.93±3.83	11.99±3.89	11.65±2.98	11.42±1.91
<15	*p*-value*		0.012	0.690	0.099	0.828	0.812	0.640	0.262
	Not Use	11.93±1.85	13.22±2.99	13.86±2.55	14.43±4.13	14.56±4.77	13.21±3.13	13.53±3.79	13.52±2.98
	p-value*		0.009	0.000	0.003	0.009	0.031	0.026	0.005

* Paired *t*-test.

Table 7. The number of eyes that elevated intraocular pressure elevation more than 22 mmHg after intravitreal triamcinolone acetonide injection during the follow-up period in each group

Follow-up time	Number of eyes (%)		*p*-value*
	Brimonidine 0.15% used	Brimonidine 0.15% not used	
3 Months	4 (10)	3 (11)	0.594
4 Months	2 (5)	3 (11)	0.317
5 Months	1 (2.5)	0 (0)	0.597
6 Months	1 (2.5)	1 (4)	0.647

* Fisher-exact test.

(Cosopt®, MSD, USA)를 추가 점안하여 21 mmHg 이하로 떨어졌으며 섬유주절제술이 필요한 환자는 없었다. 시술 후 6개월까지의 경과 관찰기간동안 전방천자와 유리체강내 주사로 인한 유리체 출혈, 망막박리, 안내염 등의 합병증은 관찰되지 않았다.

고 찰

혈관투과성 감소와 세포증식을 억제시키는 기능 때문에 스테로이드는 수많은 염증성 질환, 신생혈관 질환, 그로 인한 황반부종 등의 치료에 널리 사용되어 왔다.[12] 최근 고농도의 스테로이드를 안내에 주사함으로써 원하는 부위에 직접적인 효과를 줄 수 있는 방법이 널리 이용되고 있으며 이 때 사용하는 스테로이드는 물에 잘 녹지 않는 성질을 가진 트리암시놀론을 사용한다. 물에 잘 녹지 않는 성질 때문에 다른 스테로이드에 비해 트리암시놀론은 유리체강내에 오래 존재할 수 있어 그 효과가 오랜 시간 나타날 수 있게 된다.[13] 덱사메타존(dexamethasone)의 반감기는 2.5시간인데 비해, 트리암시놀론의 경우 유리체강내 반감기는 1.6일, 동물연구에 의하면 21일에서 41일 동안 유리체강내에서 지속적으로 일정한 농도를 유지한다.[14,15]

유리체강내 트리암시놀론 주입술은 여러 합병증을 동반하게 되는데 그 중 가장 많이 발생하는 것이 안압의 상승이다.[10,12] 스테로이드의 국소적인 점안이나 전신적인 투여에 의한 안압의 상승은 이미 여러 논문을 통해 보고되었고 그 원인은 스테로이드에 의한 이차적인 개방각 녹내장 때문인 것으로 보고 있다.[16-18] 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 발생하는 안압상승 또한 스테로이드에 의한 이차성 개방각 녹내장이 원인인 것으로 보고 있으며[11] 주입술 후 발생하는 단기적인 안압상승은 약제에 의한 급격한 유리체 용적의 변화 때문인 것으로 보고있다.[8]

단기적인 안압상승을 막기 위해 전방천자를 시행하는 방법이 사용되기도 하는데 그 효용성에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 많다. 그러나 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 명백한 안압상승이 있고[19,20] 비록 수분내에 정상범위로 되돌아 오더라도 시신경과 망막, 맥락막의 모세혈관 손상 등을 초래할 수 있기 때문에 초기의 급격한 안압상승의 기회조차 없애고 Brimonidine 0.15%만의 안압하강효과를 보기 위해 본 연구에서는 모든 환자에게 전방천자를 시행하였다. 전방천자 후 발생할 수 있는 전방출혈, 백내장 등의 합병증은 본 연구에서 발생하지 않았다.

본 연구 결과에서 시술 후 1주일째 Brimonidine 0.15%를 점안한 군에서 평균안압의 유의한 하강이 있었으며 그 이후 1~5개월간 평균안압에서는 Brimonidine 0.15%를 예방적으로 점안한 군이 점안하지 않은 군

보다 낮았으나 통계학적으로 유의하지 않았다. 이는 안약의 직접적인 효과는 점안한 기간인 1주일 정도에 머물고 그 지속여부는 미약하다는 것을 의미한다. 그러나 시술 전후의 평균안압을 비교해본 결과에서는 Brimonidine 0.15%를 점안한 군이 시술 후 1주일, 2개월에 통계학적으로 유의한 안압하강을 보였고 Brimonidine 0.15%를 점안하지 않은 군에서는 시술 전에 비해 모든 시기에서 통계학적으로 유의한 안압상승을 보였다. 이를 통해 Brimonidine 0.15%를 점안하는 것이 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 발생할 수 있는 안압상승을 예방해준다는 것을 알 수 있다. 그러나 22 mmHg 이상의 높은 안압상승을 보인 환자 수를 비교해본 결과 Brimonidine 0.15%를 점안한 군과 점안하지 않은 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않아 급격한 안압상승에 대한 장기적인 예방효과는 미미하다고 판단할 수 있다.

다른 위험인자들과 안압상승의 상관관계를 본 결과 당뇨 및 고혈압 유무와 시술 후 안압상승과는 연관성을 보이지 않았지만 나이가 60세 이하인 군에서 더 많은 안압상승을 보여주었다. 특히 시술 후 1, 2개월의 안압변화에서 60세 이하인 군이 60세 이상인 군보다 통계학적으로 유의한 안압상승을 보여주었다. 이는 여러 보고들을 통해 밝혀진 60세 이하의 환자가 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 안압상승이 더 자주 발생한다는 결과와 일치하는 소견이다.[10,12] 그러나 그 원인에 대해서는 아직까지 명확하게 밝혀지지 않아 추후 자세한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

또한 각각의 위험인자들에 대해서 Brimonidine 0.15%를 점안한 군과 점안하지 않은 군을 나누어 각 시기별 평균안압의 변화를 살펴본 결과 당뇨환자에서 시술 후 1주일째 Brimonidine 0.15%를 점안한 군이 점안하지 않은 군에 비해 통계학적으로 유의한 안압하강효과를 보여주었다. 그러나 고혈압환자의 경우는 모든 시기에서 유의한 안압하강효과를 보여주지 못했다. 이 결과상 당뇨환자에 대해 Brimonidine 0.15%의 안압하강효과를 볼 수 있으나 당뇨는 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 안압상승의 위험인자가 아니기 때문에 모든 당뇨환자에 적용하기에는 무리가 있다. 이에 비해 위험인자로 생각되는 60세 이하의 군에서는 Brimonidine 0.15%의 점안유무와 안압하강과 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

Smithen et al[21]은 녹내장의 과거력이 없는 환자에서 시술 전 평균안압이 15 mmHg 이상인 경우 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 24 mmHg 이상으로 안압상승할 확률이 60%로 시술 전 안압이 15 mmHg 미만인 환자의 22.7%보다 현저히 높다고 하였다. 반면 녹내장의 과거력이 있는 환자의 경우 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 24 mmHg 이상으로 안압상승할 확률은 시술 전 평균안압이 15 mmHg 이상인 환자와 미만인 환자 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않는다고 하였다. 이에 본 연구에서도 시술 전 안압이 15 mmHg 이상인 군과 미만인 군으로 나누어 각각 Brimonidine 0.15% 점안여부에 따른 안압변화를 살펴보았다. 그런데 시술 전 안압이 15 mmHg 이상인 군이 10안으로 그 중 Brimonidine 0.15%를 점안하지 않은 군의 수가 2안에 불과하여 두 군간의 통계학적 유의성을 검증하기에 부족하였다. 본 연구에서는 이루어지지 못했지만 추후 더 많은 환자들을 대상으로 연구를 진행할 예정에 있다. 그에 반해 시술 전 안압이 15 mmHg 미만인 군은 57안으로 통계학적 검증이 가능하였고 그 결과 시술 후 1주일, 1개월, 3개월에서 Brimonidine 0.15%를 점안한 군이 점안하지 않은 군에 비해 통계학적으로 유의한 안압하강 효과를 보여주었다. 좀 더 정확한 안압하강 효과를 검증해보기 위해 시술 전 안압과 시술 후 각 시기의 안압 변화를 비교해본 결과 시술 전 안압이 15 mmHg 미만인 군에서 Brimonidine 0.15%를 점안한 군의 경우 시술 후 1주일째 유의한 안압하강을 보였고 그에 반해 Brimonidine 0.15%를 점안하지 않은 군은 시술 후 모든 시기에서 유의한 안압상승을 보여 Brimonidine 0.15%가 안압상승을 억제하는 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

Brimonidine은 선택적인 α2-adrenergic agonist로 오랜 기간 녹내장과 고안압증에 사용되어온 약재이다. 또한 레이저 섬유주성형술이나 Nd:YAG 레이저 후낭절제술 후의 안압상승에도 탁월한 예방효과가 있다.[22,23] Brimonidine Purite 0.15%는 기존의 Brimonidine 0.2%에 비해 실제 약의 농도를 25% 낮춘 것으로 Brimonidine 0.2%에 비해 산동, 알러지 반응, 건조감, 결막 창백, 안검부종 등의 합병증은 줄인 반면 효과는 동등하다.[24] 본 연구에서 예방적인 약제로 Brimonidine을 사용한 이유는 α2-adrenergic agonist가 안압의 상승을 예방해주는 효과 뿐만 아니라 망막 신경절 세포(Retinal ganglion cells)를 허혈이나 안압상승 등에 의한 신경손상으로부터 보호하는 효과를 가지고 있기 때문이다. α2-receptor는 신경세포가 스트레스나 손상에 저항성을 가지고 적응할 수 있게 하는 것에 관여한다고 알려져 있으며 α2-adrenergic agonist인 Brimonidine이 여러 종류의 손상에 대해 망막 신경세포의 생존률을 높이는 효과가 있음은 여러 동물실험들을 통해 증명되었다.[25-27]

아직 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 안압상승

에 대한 예방적 치료는 논란이 계속되고 있다. Benz et al[28]은 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 30분간의 안압을 측정하였는데 유리체 역류가 없는 경우에 급격한 안압상승을 보인 후 30분 안에 정상안압으로 돌아온다고 하였으며 유리체 역류가 없는 경우는 안압상승 없이 일정한 안압을 유지하였다고 하였다. Lee et al[29]은 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 1주일간 지속되는 안압상승은 보이지 않았으며 일시적으로 안압이 30 mmHg 이상 상승한 환자 2명도 어떠한 치료 없이 정상으로 돌아왔다고 하였다. 이렇게 예방적 치료가 필요 없다는 주장과 반대로 Kotliar et al[30]은 안축장에 따른 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 안압변화를 측정하였는데 모든 환자에서 시술 후 급격한 안압상승을 보였고 특히 안축장이 짧은 원시안에서 더 급격한 안압상승을 보였다고 했다. 그리고 전방천자를 한 경우 시술 후 안압의 급격한 상승을 막는 것을 확인하였으며 초기의 급격한 안압상승을 막기 위해 전방천자가 필요하다고 하였다.

일반적으로 스테로이드의 고유 약리작용에 의한 안압상승은 치료 시작 후 약 2~3주가 걸린다고 알려져 있다.[31] Singh et al[32]은 황반부종 환자 3명에게 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 3~7일에 높은 안압상승을 보였다고 보고하였고 그 중 1명에서 섬유주내 트리암시놀론 결정의 침착을 관찰하였다고 하였다. 비록 이런 조기 안압상승이 흔하게 일어나는 것은 아니지만 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 안압상승은 1주일 이내부터 발생할 수 있다는 것을 알 수 있다. 본 연구의 결과에서 시술 후 1주일 째 Brimonidine 0.15%를 점안한 군에서 유의한 안압하강을 보이는 것을 알 수 있었는데 Brimonidine 0.15%의 예방적인 사용을 통해 시술 후 1주일 째 발생하는 급격한 안압상승에 예방적 효과를 기대할 수 있다. 그러나 Brimonidine 0.15%가 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 발생하는 22 mmHg 이상의 높은 안압상승을 막는 효과는 없는 것으로 보여 장기적인 예방치료로 사용하기에는 논란의 여지가 있다.

유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 안압상승은 잘 알려진 합병증으로 시술 후 급격한 안압상승은 망막과 시신경에 미세한 손상을 초래할 수도 있다. 비록 정상인의 경우엔 짧은 시간의 안압상승이 특별한 문제를 일으키지 않지만 유리체강내 트리암시놀론 주입술을 시행받는 환자들은 대체로 망막의 혈관손상과 망막허혈이 있는 환자들이기 때문에 비록 정상범위로 돌아가더라도 주입 초기의 급격한 안압상승은 정상인에 비해 더 심한 망막과 시신경의 손상을 초래하게 된다. 이에 전방천자나 안구마사지 등을 통한 안압상승을 예방하기 위한 시도는 계속되어 왔으나 예방적인 안압하강제를 통한 시도는 아직까지 없었다. 본 연구를 통해 Brimonidine 0.15%를 예방적으로 점안하는 것이 점안하지 않는 것에 비해 시술 후 나타나는 안압상승을 막을 수 있으며 특히 시술 전 안압이 15 mmHg 미만인 경우 그 효과가 더 정확히 나타남을 알 수 있었다. 또한 60세 이하의 환자에서 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 안압상승이 더 많이 발생함을 다시 확인 할 수 있었다. 그러나 3개월 이후 발생한 22 mmHg 이상의 높은 안압상승의 빈도는 두 군간 차이가 없어 장기적인 예방효과를 기대하기엔 무리가 있다고 볼 수 있다.

결론적으로 안압하강제를 예방적으로 점안하면 초기에 발생하는 급격한 안압상승을 막을 수 있어 망막과 시신경의 미세한 손상을 최대한 예방할 수 있을 것으로 사료되나 장기적인 예방효과는 없는 것으로 보여 유리체강내 트리암시놀론 주입술을 시행받을 환자들 중 망막과 시신경의 허혈 등이 심한 환자의 경우 초기에 제한적으로 사용해볼 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1) Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, et al. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. Ophthalmology 2001;108:765-72.
2) Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, et al. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2001;131:468-71.
3) Danis RP, Ciullar TA, Pratt LM, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age relative macular degeneration. Retina 2000;20:244-50.
4) Jonas JB, Hayler JK, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. Br J Ophthalmol 2000;84:1064-7.
5) Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single injection. Ophthalmology 2003;110:681-6.
6) Jonas JB. Intraocular availability of triamcinolone acetonide after intravitreal injection. Am J Ophthalmol 2004;137:560-2.
7) Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Secondary chronic openangle glaucoma after intravitreal triamcinolone acetonide. Arch Ophthalmol 2003;121:729-30.
8) Lee EW, Hariprasad SM, Mieler WF, et al. Short term intraocular pressure trends after intravitreal triamcinolone injection. Am J Ophthalmol 2007;143:365-7.
9) 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.
10) Park HY, Yi KY, Kim HK. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. Korean J Ophthalmol 2005;19:122-7.

11) Kubota T, Okabe H, Hisatomi T, et al. Ultrastructure of the trabecular meshwork in secondary glaucoma eyes after intravitreal triamcinolone acetonide. J Glaucoma 2006;15:117-9.
12) Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. Br J Ophthalmol 2003;87:24-7.
13) Machemer R. Five cases in which a depot steroid (hydrocortisone acetate and methylprednisolone acetate) was injected into the eye. Retina 1996;16:166-7.
14) Scholes GN, O'Brien WJ, Abrams GW, Kubicek MF. Clearance of triamcinolone from vitreous. Arch Ophthalmol 1985;103:1567-9.
15) Kim TH, Moon YS, Chin HS. Change of residual period and clearance rate of intravitreal triamcinolone according to initial dosage. J Korean Ophthalmol Soc 2005;46:1569-74.
16) Becker B, Bresnick G, Chevrette L, et al. Intraocular pressure and its response to topical corticosteroids in diabetes. Arch Ophthalmol 1966;76:477-83.
17) Becker B, Ballin N. Glaucoma and corticosteroid provocative testing. Arch Ophthalmol 1965;74:621-4.
18) Bigger JF, Palmberg PF, Zink H, Becker B. Sensitivity to glucocorticoids in primary open angle glaucoma. N Engl J Med 1972;287:992.
19) Dwinger MC, Pieper-Bodeewes I, Eter N, Holz FG. Variations in intraocular pressure (IOP) and necessity for paracentesis following intravitreal triamcinolone injection. Klin Monatsbl Augenheilkd 2005;222:638-42.
20) Seong HK, Lee JM, Park YS, Lee BR. Immediate natural course of IOP after IVTA and the effect of preoperative ocular massage. J Korean Ophthalmol Soc 2007;48:808-14.
21) Smithen LM, Ober MD, Maranan L, Spaide RF. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. Am J Ophthalmol 2004;138:740-3.
22) Barnebey HS, Robin AL, Zimmerman TJ, et al. The efficacy of brimonidine in decreasing elevations in intraocular pressure after laser trabeculoplasty. Ophthalmology 1993;100:1083-8.
23) Seong GJ, Lee YG, Lee JH, et al. Effect of 0.2% brimonidine in preventing intraocular pressure elevation after Nd:YAG laser posterior capsulotomy. Ophthal Surg Laser 2000;31:308-14.
24) Katz LJ. Twelve month evaluation of brimonidine purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. J Glaucoma 2002;11:119-26.
25) Wheeler LA, Gil DW, WoldeMussie E. Role of alpha 2 adrenergic receptors in neuroprotection and glaucoma. Surv Ophthalmol 2001;45:S290-4.
26) Lai RK, Chun T, Hasson D, et al. Alpha 2 adrenoceptor agonist protects retinal function after acute retinal ischemic injury in the rat. Vis Neurosci 2002;19:175-85.
27) Wheeler L, WoldeMussie E, Lai R. Role of alpha-2 agonists in neuroprotection. Surv Ophthalmol 2003;48:S47-51.
28) Benz MS, Albini TA, Holz ER, et al. Short term course of intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. Ophthalmology 2006;113:1174-8.
29) Lee EW, Hariprasad SM, Mieler WF, et al. Short term intraocular pressure trends after intravitreal triamcinolone injection. Am J Ophthalmol 2007;143:365-7.
30) Kotliar K, Maier M, Bauer S, et al. Effect of intravitreal injections and volume changes on intraocular pressure: clinical results and biomechanical model. Acta Ophthalmol Scand 2007;85:777-81.
31) Shields MB. Textbook of glaucoma, 4th ed. Vol. 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998;323.
32) Singh IP, Ahmad SI, Yeh D, et al. Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection. Am J Ophthalmol 2004;138:286-7.

=ABSTRACT=

Prophylactic Effect of Brimonidine 0.15% on IOP Elevation After Intravitreal Triamcinolone Acetonide Injection

Myung-Won Lee, M.D., Sung Eun Kyung, M.D., Moo-Hwan Chang, M.D.

Department of Ophthalmology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose: The purpose of this study was to investigate the prophylactic effect of brimonidine 0.15% on intraocular pressure (IOP) elevation and the risk factors for its elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection (IVTA).

Methods: A prospective, randomized clinical trial was conducted on 67 eyes of 64 patients undergoing IVTA. Eyes were randomly divided into two groups, those which had used brimonidine 0.15% (40 eyes) and those which had not used it (27 eyes). IOP was measured preoperatively, at one week, and monthly until six months post-injection in each group.

Results: The mean post injection IOP at one week was 11.93±3.36 mmHg for the group that had used brimonidine and 13.58±3.25 mmHg for the group that had not used it. The difference between the two groups was statistically significant at one week (p=0.049), but others were not statistically significant. An elevation in the IOP of more than 22 mmHg was seen in 8 eyes (20%) in the group using brimonidine and in 7 eyes (25.9%) in the group not using brimonidine. There was no difference in the incidence of IOP elevation between the two groups.

Conclusions: Prophylactic use of brimonidine 0.15% will prevent sudden IOP elevation and will, therefore, prevent damage to the retina and optic nerve. However, in the long term, there is no prophylactic effect of brimonidine 0.15% on IOP elevation because there was no difference in the incidence of IOP elevation of more than 22 mmHg between the two groups.

J Korean Ophthalmol Soc 49(5):743-752, 2008

Key Words: Brimonidine, Intravitreal injection, Intraocular pressure, Triamcinolone acetonide

Address reprint requests to **Moo Hwan Chang, M.D.**
Department of Ophthalmology, College of Medicine Dankook University Hospital
#San 16-5 Anseo-dong, Cheonan-si, Chungcheongnam-do 330-715, Korea
Tel: 82-41-550-6377, Fax: 82-41-561-0137, E-mail: changmh@dankook.ac.kr