

난치성 당뇨황반부종에서 유리체강 내 덱사메타존 임플란트의 단기 치료 효과

Short-Term Results of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Refractory Diabetic Macular Edema

이승희 · 김시열 · 박한상

Seung Hee Lee, MD, Si Yeol Kim, MD, PhD, Han Sang Park, MD, PhD

누네안과병원

Nune Eye Hospital, Daegu, Korea

Purpose: To evaluate the effectiveness of a dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex[®]) in the treatment of diabetic macular edema refractory to combined treatment of bevacizumab and triamcinolone.

Methods: We reviewed 9 eyes of 9 patients with diabetic macular edema treated with dexamethasone intravitreal implant. The patients were included in the study if presenting with refractory diabetic macular edema of more than 3 months despite combined treatment of intravitreal bevacizumab injection with posterior subtenon triamcinolone injection or intravitreal triamcinolone injection. We assessed the best-corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) using optical coherence tomography at initial visit and 1, 3 and 4 months.

Results: The mean follow-up was 6.7 ± 2.2 months. The baseline mean BCVA was 0.81 ± 0.47 logarithm of the minimum angle of resolution (log MAR), which improved to 0.61 ± 0.37 log MAR ($p = 0.017$), 0.57 ± 0.38 log MAR ($p = 0.011$) and 0.62 ± 0.36 log MAR ($p = 0.027$) at 1 month, 3 months and 4 months, respectively. The baseline mean CMT was 558.0 ± 110.32 μm and decreased to 325 ± 64.21 μm ($p = 0.008$) and 300.22 ± 59.46 μm ($p = 0.008$) at 1 month and 3 months, respectively, then increased to 468.44 ± 150.85 μm ($p = 0.058$) at 4 months after injection.

Conclusions: Dexamethasone intravitreal implant showed short-term efficacy in the treatment of diabetic macular edema refractory to combined treatment of bevacizumab and triamcinolone and produced significant improvements in BCVA and CMT until 3 months after injection. The CMT then increased, but BCVA was sustained until the fourth month.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(8):1201-1207

Key Words: Dexamethasone implant, Diabetic macular edema, Intravitreal injection

당뇨황반부종은 당뇨병성 망막병증의 흔한 합병증으로 당뇨 환자에서 시력저하를 일으키는 중요한 원인 중 하나

이다. 황반부 레이저 치료는 당뇨황반부종에서 오랫동안 효과적인 치료로 이용되어 왔으며 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)에서는 임상적으로 유의한 황반부종에서 중등도 시력손상의 위험을 반으로 줄일 수 있다고 보고하였다.¹

당뇨황반부종은 망막 혈관내피세포의 구조적 변화로 인한 혈관망막장벽의 파괴로 혈관 투과성이 증가함에 따라, 황반부로 지질 및 단백질질이 빠져 나와 축적되면서 생기기 되며, 이러한 작용은 싸이토키인, 프로스타글란딘, 항혈

■ Received: 2015. 1. 16. ■ Revised: 2015. 4. 8.

■ Accepted: 2015. 6. 25.

■ Address reprint requests to **Han Sang Park, MD, PhD**
Nune Eye Hospital, #2397 Dalgubeol-daero, Suseong-gu,
Daegu 706-817, Korea
Tel: 82-53-715-3301, Fax: 82-53-715-3440
E-mail: fhak02@naver.com

© 2015 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.

관내피세포인자에 의해 더 활발해진다.² 혈관내피성장인자 항체인 베바시주맙(bevacizumab, Avastin[®], Genentech Inc., San Francisco, CA, USA)과 혈관내피성장인자에 대한 항원 결합분절만으로 구성된 단일 클론 항체인 라니비주맙(ranibizumab, Lucentis[®], Genentech Inc., San Francisco, CA, USA)의 유리체강 내 주입술이 최근 당뇨황반부종에 유용한 치료 방법으로 이용되어 왔으며, 유리체강 내 항혈관내피성장인자 주입술은 증식당뇨망막병증에서 혈관투과성과 섬유혈관증식을 줄이며, 당뇨황반부종 치료에 있어 단기간에 황반부종의 감소와 유의한 시력 호전이 있음이 보고되었다.³⁻⁵ 또한 스테로이드는 염증 반응에 관여하는 매개물에 광범위하게 작용하며 더 좋은 치료 효과를 보이는 것으로 알려져 왔지만, 유리체강 내 트리암시놀론 주입술은 백내장, 안압 상승 등의 부작용들을 더 잘 동반한다.^{6,7}

유리체강 내 텍사메타존 임플란트(Ozurdex[®], Allergan, Irvine, CA, USA)는 유리체강 내 삽입 후 수용성의 부신피질호르몬인 텍사메타존을 저용량으로 수개월 동안 서서히 방출하는 생분해성 삽입물로, 유리체강 내 트리암시놀론 주입술에 비해 부작용이 적으며 더 오랜 기간 작용을 하는 것으로 알려져 있으며, 임상적으로 당뇨황반부종의 치료 및 망막혈관폐쇄, 포도막염, 기타 다양한 질환군에서 황반부종의 치료에 이용되고 있다.⁸⁻¹⁰ 최근 당뇨황반부종의 치료에 있어서 유리체강 내 베바시주맙 주입술과 비교하여 텍사메타존 임플란트가 더 적은 치료 횟수와 더 나은 해부학적인 결과를 보여준 연구가 있었으며,¹¹ 여러 차례의 항혈관내피성장인자 주입술 및 스테로이드 주입술 등의 치료에도 지속되는 당뇨황반부종에서 텍사메타존 임플란트의 효과를 보인 예들이 있다.¹²⁻¹⁷ 하지만 유리체강 내 베바시주맙 주입술과 함께 후체노낭하 혹은 유리체강 내 스테로이드 주입술의 병합 치료에도 효과를 보이지 않았던 난치성 당뇨황반부종에 대한 텍사메타존 임플란트의 효과를 보고한 바는 없었다.

이에 저자들은 당뇨황반부종에서 베바시주맙과 트리암시놀론 병합 요법에 반응하지 않고 3개월 이상 지속되는 난치성 당뇨황반부종 환자들을 대상으로 유리체강 내 텍사메타존 임플란트의 효과를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2013년 8월부터 2014년 7월까지 본원에서 당뇨황반부종 환자 중 베바시주맙과 트리암시놀론 병합 요법에도 반응하지 않고 3개월 이상 지속되는 난치성 당뇨황반부종 환자 9명 9안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

망막분지정맥폐쇄, 망막중심정맥폐쇄, 포도막염과 같은

황반부종을 일으킬 수 있는 다른 안질환이 있는 경우나 각막혼탁, 심한 백내장, 유리체 출혈 등의 매체 혼탁이 있는 경우, 녹내장이 있는 경우, 황반 전막이 있는 경우, 최근 3개월 이내 다른 치료를 받은 경우, 최근 1년 이내의 백내장 수술 이력, 유리체 수술을 받은 과거력이 있는 경우는 연구 대상에서 제외되었다.

모든 환자에서 시술 전 병력 문진과 함께 안과적 검사를 시행하였다. 시술 전 최대교정시력, 안압검사, 세극등현미경검사, 안저검사, 형광안저촬영, 빛간섭단층촬영을 시행하였다. 시술을 위해 환자의 눈을 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA)로 점안마취 후 5% povidone iodine 용액으로 안검을 소독하고 개검기를 착용시켰다. 수정체안에서는 윤부에서 3.5 mm, 인공수정체안에서는 3.0 mm로 떨어진 하이츠크 부위에 텍사메타존 유리체강 내 삽입물을 주입하였으며, 주입술은 한 명의 시술자에 의해 시행되었다. 시술 후 일주일 동안 1일 4회씩 0.5% moxifloxacin (Vigamox[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 점안하였다. 술 후 1일째에 안압 검사 및 세극등현미경검사, 안저검사를 시행하였고, 술 후 1, 3, 4개월째에 최대교정시력, 안압검사, 세극등현미경검사, 안저검사, 빛간섭단층촬영을 시행하였으며, 술 전과 술 후 최대교정시력과 중심 황반 두께의 변화를 관찰하였다. 경과 관찰 중 2줄 이상의 시력 저하를 보이거나 빛간섭단층촬영상 150 μm 이상의 중심 황반 두께 증가를 보이는 경우 유리체강 내 재주사를 시행하였다.

최대교정시력은 logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) 시력으로 전환하였으며, 통계적 분석은 SPSS Ver. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 Wilcoxon signed rank test를 시행하였고, *p*-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적 의의가 있는 것으로 정의하였다.

결 과

대상 환자는 9명 9안이었으며 이 중 남자는 5명, 여자는

Table 1. Demographic characteristics of the patients

Variable	Value
Patients (eyes)	9 (9)
Age (years)	63.4 ± 9.51
Male:female	5:4
Follow-up time (months)	6.7 ± 2.2
Baseline visual acuity (log MAR)	0.81 ± 0.47
Baseline CMT (μm)	558.0 ± 110.32

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated. log MAR = logarithm of the minimum angle of resolution; CMT = central macular thickness.

Table 2. Previous medical history of the patients

Patient No.	Focal laser	Number of IVB	Number of IVB + PST	Number of IVB + IVT
1	Yes	3	2	0
2	Yes	5	2	0
3	Yes	2	1	2
4	Yes	2	1	2
5	Yes	8	2	0
6	Yes	2	1	1
7	Yes	2	2	2
8	Yes	2	0	1
9	Yes	8	0	1

IVB = intravitreal bevacizumab injection; PST = posterior sub-tenon triamcinolone injection; IVT = iIntravitreal triamcinolone injection.

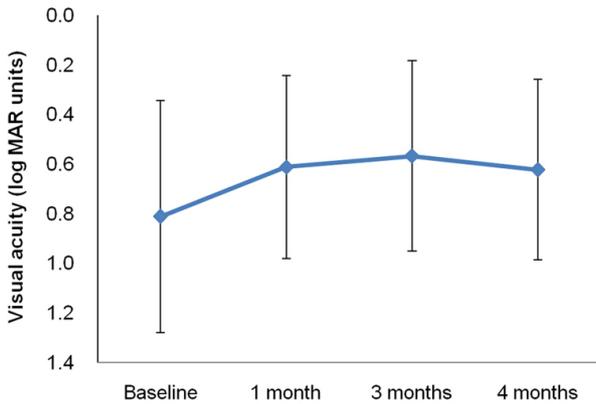


Figure 1. A change in the visual acuity (log MAR) after dex-amethasone intravitreal implant injection. Mean visual acuity prior to injection was 0.81 ± 0.47 . Visual acuity improved to 0.61 ± 0.37 , 0.57 ± 0.38 , 0.62 ± 0.36 in 1, 3 and 4 months after injection.

4명이었고, 평균 연령은 63.4 ± 9.51 세였다. 평균 경과관찰 기간은 6.7 ± 2.2 개월이었고, 당뇨유병기간은 14.7 ± 6.5 년, 당뇨황반부종의 지속 기간은 23.2 ± 11.3 개월이었다. 우안은 4안, 좌안은 5안이었으며, 9안 중 인공수정체안은 6안이었다. 술 전 평균 최대교정시력은 0.81 ± 0.47 logMAR, 술 전 중심 황반 두께는 558.0 ± 110.32 μ m였다(Table 1).

치료력상 모든 안에서 최소 6개월 이전에 국소 레이저를 시행 받은 적이 있었으며, 과거 평균 3.8 ± 2.6 회의 유리체강 내 베바시주맵 주입술을 시행 받았다. 덱사메타존 임플란트 주입술 시행 바로 이전에, 3안에서는 유리체강 내 베바시주맵(1.25 mg/0.05 mL)과 후테논낭하 트리암시놀론(40 mg/1.0 mL) 주입술을 같이 시행 받았으며, 2안에서는 유리체강 내 베바시주맵(1.25 mg/0.05 mL) 주입술과 유리체강 내 트리암시놀론(4 mg/0.1 mL) 주입술을 동시에 시행 받았다. 나머지 4안에서는 유리체강 내 베바시주맵과 후테논낭하 트리암시놀론 병합 치료 후에도 호전을 보이지 않아 3개월

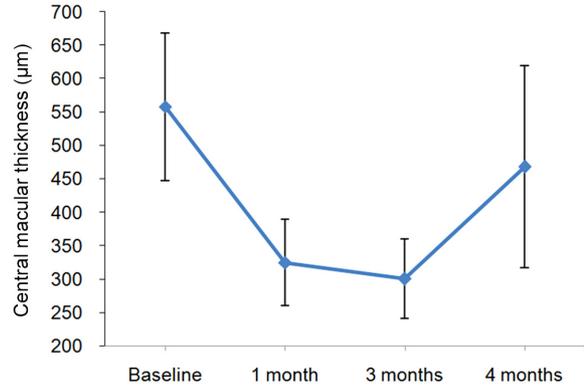


Figure 2. A change in the central macular thickness after dex-amethasone intravitreal implant injection. Mean central macular thickness prior to injection was 558.0 ± 110.32 μ m. Central macular thickness decreased to 325 ± 64.21 μ m and 300.22 ± 59.46 μ m, 1 and 3 months after injection. Then it increased to 468.44 ± 150.85 μ m in 4 months after injection.

간격으로 유리체강 내 베바시주맵과 트리암시놀론 주입술을 추가로 시행하였다(Table 2). 모든 환자에서 병합 요법 후 1달째 황반 부종의 호전이 없거나 오히려 악화되는 양상을 보였고 경과관찰 시에도 호전을 보이지 않는 경우 2개월째 덱사메타존 임플란트 주입술을 시행하였다.

덱사메타존 임플란트 주입술 후 logMAR 시력의 변화는 치료 전 평균 0.81 ± 0.47 에서 치료 후 1개월째 0.61 ± 0.37 ($p=0.017$)로 호전되었으며, 중심 황반 두께는 치료 전 558.0 ± 110.32 μ m에서 치료 후 1개월째 325 ± 64.21 μ m ($p=0.008$)로, 모두 치료 전과 비교하여 통계적으로 유의한 향상을 보였다. 치료 후 3개월째 최대교정시력은 0.57 ± 0.38 ($p=0.011$), 중심 황반 두께는 300.22 ± 59.46 μ m ($p=0.008$)로 모두 유의한 호전을 보였다. 하지만 치료 4개월째 최대교정시력은 0.62 ± 0.36 ($p=0.027$)으로 유지되었지만, 중심 황반 두께는 468.44 ± 150.85 μ m ($p=0.058$)로 다시 증가되었다(Fig. 1, 2, Table 3). 대상안 9안 중 3안(complete resolution)에서는 정상적인 중심와 구조를 보이는 황반 부종의 완전 해소를 보였으며, 5안(nearly complete resolution)에서는 망막 내 부종은 해소되었으나 정상적인 중심와 구조를 보이지는 않았다(Fig. 3). 나머지 1안에서는 중심 황반 두께가 시술 전 630 μ m에서 시술 후 360 μ m로 감소하였으나 당뇨황반부종이 일부 남아 있었다. 경과관찰 4개월째 5안에서는 빛간섭단층촬영영상 150 μ m 이상의 중심 황반 두께 증가를 보여 유리체강 내 재주사를 시행하였고, 나머지 4안에서는 6개월째 재주사를 시행하였다. 시술 후 추적관찰하는 동안 안압 상승, 백내장, 망막 박리, 유리체 출혈, 안내염 등의 합병증과 전신적 합병증은 발생하지 않았다

Table 3. Mean changes in visual acuity and central macular thickness after dexamethasone intravitreal implant injection

	BCVA (log MAR)	CMT (μm)
Baseline	0.81 ± 0.47	558.0 ± 110.32
1 month	0.61 ± 0.37 (<i>p</i> = 0.017)	325 ± 64.21 (<i>p</i> = 0.008)
3 months	0.57 ± 0.39 (<i>p</i> = 0.011)	300.22 ± 59.46 (<i>p</i> = 0.008)
4 months	0.62 ± 0.36 (<i>p</i> = 0.027)	468.44 ± 150.85 (<i>p</i> = 0.058)

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

BCVA = best corrected visual acuity; log MAR = logarithm of the minimum angle of resolution; CMT = central macular thickness.

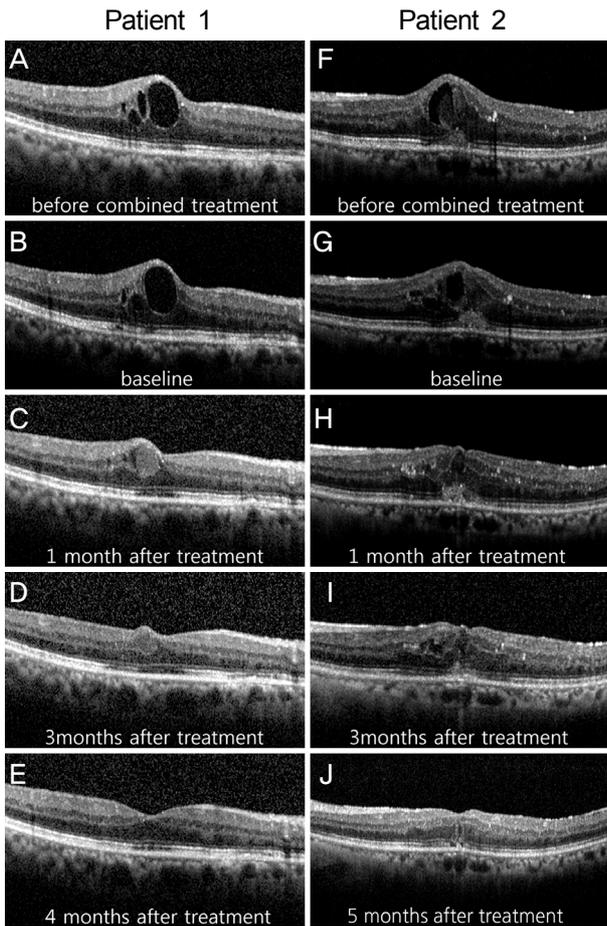


Figure 3. Optical coherence tomography images of 2 patients with persistent diabetic macular edema nonresponsive to previous combined treatment of bevacizumab and triamcinolone, before combined treatment (A, F), at baseline (B, G) and after treatment (C-E, H-J) with dexamethasone intravitreal implant. Patient 1 shows complete resolution of the macular edema, Patient 2 shows nearly complete resolution of the macular edema.

고 찰

당뇨황반부종의 병리생리학적 기전은 확실히 밝혀진 바는 없으나, 망막의 허혈에 의해 프로스타글란딘의 분비가 증가하고 성장인자들의 발현이 증가하며, 혈관내피성장인자의 내피세포 증식 및 정상 혈액망막장벽의 파괴로 인한

혈관 투과성 증대로 인해 발생하는 것으로 알려져 있다.^{2,18}

국소레이저치료는 당뇨황반부종의 치료 방법으로 오랫동안 널리 이용되어 왔으며 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 및 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net)에서 연구한 결과에 따라 황반부 레이저 치료를 시행하게 되었다.^{1,19,20} 하지만 그 적용 범위가 제한적이며 레이저 치료 반흔이 커짐에 따라 황반하 섬유화 및 맥락막 신생혈관의 발생 가능성 등이 부작용으로 제시되었다.²¹⁻²⁴

당뇨황반부종의 또 다른 치료 방법인 유리체강 내 항혈관내피성장인자 주입술은 당뇨황반부종에서 저산소증과 관련되어 증가된 혈관내피성장인자를 억제시키며 부종을 완화시키는 방법이다. 당뇨황반부종 환자의 유리체강 내 혈관내피성장인자의 농도는 증가되어 있고, 혈관내피성장인자의 농도는 황반부종의 심한 정도와 관련이 있다고 알려져 있다.²⁵⁻²⁷ 기존에 당뇨황반부종의 치료에 사용되던 유리체강 내 트리암시놀론 주입술은 혈관내피성장인자의 발현을 막을 뿐만 아니라 프로스타글란딘이나 인터루킨 등과 같은 염증 매개 물질을 억제함으로써 항혈관내피성장인자보다 황반 부종의 치료에 더 우수한 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.²⁸⁻³² 또한 당뇨황반부종에서 유리체강 내 항혈관내피성장인자 단독 주입술에 비해 유리체강 내 베바시주매파와 트리암시놀론 병합주입 혹은 유리체강 내 베바시주매파와 후테논나하 트리암시놀론 병합요법이 더 큰 시력 개선 및 부종 감소를 보였고, 단독 요법에 반응하지 않는 당뇨황반부종 환자에서 병합요법이 치료 효과가 있다고 보고된 바 있다.³³⁻³⁵

텍사메타존은 트리암시놀론과 다른 약리학적인 활동성 및 용해성을 가지고 있다. 트리암시놀론에 비해 텍사메타존은 3배 정도의 강력한 힘을 가지고 있으나 반감기가 짧아서 트리암시놀론과 같이 유리체강 내 1회 주사하는 경우 그 지속 효과가 매우 짧다.^{36,37} 최근 개발된 텍사메타존 임플란트는 유리체강 내 삽입 후 텍사메타존이 저용량으로 수개월 동안 서서히 방출되도록 고안된 삽입물로, 생분해성 폴리머 매트릭스(D, L-lactide-co-glycolide)에 0.7 mg의 텍사메타존을 중합시켜 만든 것으로 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자에서 사용되었다.⁹ 그 이후 임상적으로 포도

막염 및 기타 비감염성 염증 질환에 사용되었으며 당뇨황반부종 치료에 있어서도 단기간에 황반 부종의 감소와 유의한 시력의 호전이 있음이 보고되었다.^{10,38}

만성적인 경과를 보이는 당뇨황반부종 환자의 경우 이미 오래된 황반 부종으로 광수용체의 손상을 보이는 경우가 많으며, 더 많은 주사 횟수가 필요하고, 결국 그에 따른 합병증의 위험도 높아지게 된다. Lazic et al¹²은 유리체강 내 베바시주맵 3회 주입술 후에도 반응하지 않는 당뇨황반부종에서 텍사메타존 임플란트 주입 후 우월한 치료 효과가 있음을 보고하였으며, Pacella et al¹³과 Zalewski et al¹⁴은 수차례의 항혈관내피성장인자 주입술에도 반응하지 않는 당뇨황반부종 환자에서 텍사메타존 임플란트의 좋은 치료 효과를 보고하였다. 또 다른 연구에서는 유리체강 내 항혈관내피성장인자 주입술, 스테로이드 주입술과 레이저 치료 등에도 반응하지 않는 당뇨황반부종에서 텍사메타존 임플란트 주입술 후 유의한 중심 황반 두께의 감소 및 시력 호전을 보고하였다.¹⁵⁻¹⁷ 하지만 국내에서는 난치성의 당뇨황반부종에서 텍사메타존 임플란트의 치료 효과를 보고한 적은 없으며, 트리아시놀론과 베바시주맵 병합요법에도 반응하지 않는 당뇨황반부종 환자에서 텍사메타존 임플란트의 효과를 보고한 연구는 없었다.

본 연구에서는 텍사메타존 임플란트가 유리체강 내 베바시주맵과 트리아시놀론 병합 주입술 혹은 유리체강 내 베바시주맵 주입술과 후테논나하 트리아시놀론 주입술을 동시에 시행하여도 반응하지 않는 당뇨황반부종에서 중심 황반 두께의 감소와 함께 유의한 시력 호전을 보이는 것으로 나타났다. 텍사메타존은 트리아시놀론에 비해 더 강한 약리학적인 효과를 가지고 있으며, 이러한 약제가 일정 용량 지속적으로 방출되게 함으로써 유리체강 내 치료 농도를 더 오래 유지하여, 황반부종에 더 큰 임상적 치료 효과를 가져오는 것으로 판단된다.

텍사메타존 임플란트의 효과 판정을 4개월 이내에 단기간에 분석하는 것이 이르다고 생각할 수 있으나, 여러 논문에서 보고된 바에 따르면 그 최대 효과는 주사 후 1달에서 3달까지 지속되는 것으로 보이며, 그 이후 4달에서 6달까지 서서히 감소하는 것으로 보였다.^{13,17,38} 본 연구에서도 주사 후 4개월째 중심 황반 두께가 증가하는 것을 관찰할 수 있었으며, 임플란트에서 분비되는 텍사메타존 양의 감소 혹은 당뇨망막병증의 악화 등을 그 원인으로 생각해 볼 수 있었다.

본 연구에서는 빛간섭단층촬영영상 황반 부종이 다시 증가하여 5안에서는 4개월째 환자와 상의 후 재주사를 시행하였으며, 나머지 4안에서는 6개월째 재주사를 시행하였다. 대상 환자의 대부분이 황반부종의 지속 기간이 길었으며

반대안의 시력이 나쁜 경우가 많았기 때문에 증상 악화 시 추가 치료 없이 추적관찰을 시행할 수 없었다.

유리체강 내 트리아시놀론 주입술 후 부작용으로 백내장의 진행, 안압 상승, 유리체 출혈, 안내염, 망막 박리 등의 합병증이 올 수 있으며, 유리체강 내 텍사메타존 임플란트 주입술 후에도 백내장 및 안압 상승, 안내염 등의 합병증 발생이 보고된 적 있다.^{38,39} 하지만 Boyer et al³⁸에 따르면 텍사메타존 임플란트가 더 많은 백내장의 진행 및 안압 상승의 빈도를 보였으나, 그 외에 전신적 부작용은 대조군과 비교하여 큰 차이를 보이지 않았으며, 본 연구에서도 전신 합병증을 포함하여 안압 상승이나 시력 저하를 유발할 만한 백내장의 진행 등 기타 합병증은 발생하지 않았다.

결론적으로 유리체강 내 텍사메타존 임플란트 주입술은 유리체강 내 베바시주맵 주입술과 유리체강 내 혹은 후테논나하 트리아시놀론 복합 요법에도 미미한 반응을 보이거나, 반응하지 않는 난치성 당뇨황반부종 환자에 있어서 특별한 부작용 없이 단기간의 시력 호전 및 중심 황반 두께의 감소를 가져올 수 있을 것으로 생각된다. 하지만 본 연구는 제한된 대상 환자 수와 짧은 추적기간, 그리고 단 1회의 주입 횟수에 따른 평가라는 점 등을 제한점으로 들 수 있다. 따라서 난치성 당뇨황반부종 환자에 대한 유리체강 내 텍사메타존 임플란트 주입술의 장기간의 치료 효과에 대한 연구가 향후 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) 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.
- 2) Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. Semin Ophthalmol 1999;14:223-32.
- 3) Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. Ophthalmology 2010;117:2146-51.
- 4) 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.
- 5) Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. Retina 2006;26:999-1005.
- 6) Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. Ophthalmology 2004;111:218-24; discussion 224-5.
- 7) Jung JW, Nam DH, Shyn KH. The complications after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. J Korean Ophthalmol Soc 2007;48:55-62.
- 8) Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Dexamethasone

- DDS Phase II Study Group: randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:309-17.
- 9) 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.
- 10) Zarranz-Ventura J, Carreño E, Johnston RL, et al. Multicenter study of intravitreal dexamethasone implant in noninfectious uveitis: indications, outcomes, and reinjection frequency. *Am J Ophthalmol* 2014;158:1136-45.e5.
- 11) Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014;121:2473-81.
- 12) 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.
- 13) Pacella E, Vestri AR, Muscella R, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex[R]) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1423-8.
- 14) Zalewski D, Raczyńska D, Raczyńska K. Five-month observation of persistent diabetic macular edema after intravitreal injection of Ozurdex implant. *Mediators Inflamm* 2014;2014:364143.
- 15) 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.
- 16) Zucchiatti I, Lattanzio R, Querques G, et al. Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2012;228:117-22.
- 17) Rishi P, Rishi E, Kuniyal L, Mathur G. Short-term results of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX [R]) in treatment of recalcitrant diabetic macular edema: a case series. *Oman J Ophthalmol* 2012;5:79-82.
- 18) Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:73-9.
- 19) Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LA Jr, et al. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4314-23.
- 20) Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Fong DS, Strauber SF, et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:469-80.
- 21) Guyer DR, D'Amico DJ, Smith CW. Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1992;113:652-6.
- 22) Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1549-51.
- 23) Lewis H, Schachat AP, Haimann MH, et al. Choroidal neovascularization after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1990;97:503-10.
- 24) Morgan CM, Schatz H. Atrophic creep of the retinal pigment epithelium after focal macular photocoagulation. *Ophthalmology* 1989;96:96-103.
- 25) Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.
- 26) Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003;110:1690-6.
- 27) Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
- 28) Fischer S, Renz D, Schaper W, Karliczek GF. In vitro effects of dexamethasone on hypoxia-induced hyperpermeability and expression of vascular endothelial growth factor. *Eur J Pharmacol* 2001;411:231-43.
- 29) Bandi N, Kompella UB. Budesonide reduces vascular endothelial growth factor secretion and expression in airway (Calu-1) and alveolar (A549) epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 2001;425:109-16.
- 30) Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113:1533-8.
- 31) Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetate on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008;145:854-61.
- 32) Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, et al. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol* 2008;92:76-80.
- 33) Ahmadi H, Ramezani A, Shoeibi N, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema: a placebocontrolled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:483-9.
- 34) Yolcu U, Sobaci G. The effect of combined treatment of bevacizumab and triamcinolone for diabetic macular edema refractory to previous intravitreal mono-injections. *Int Ophthalmol* 2014 Nov. [Epub ahead of print]
- 35) Kim HD, Kang KD, Choi KS, et al. Combined therapy with intravitreal bevacizumab and posterior subtenon triamcinolone acetate injection in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2014;92:e589-90.
- 36) Edelman JL. Differentiating intraocular glucocorticoids. *Ophthalmologica* 2010;224 Suppl 1:25-30.
- 37) 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.
- 38) 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. *Ophthalmol* 2014;121:1904-14.
- 39) Jonas JB, Spandau UH, Schlichtenbrede F. Short-term complications of intravitreal injections of triamcinolone and bevacizumab. *Eye (Lond)* 2008;22:590-1.

= 국문초록 =

난치성 당뇨황반부종에서 유리체강 내 텍사메타존 임플란트의 단기 치료 효과

목적: 베바시주맙과 트리암시놀론 병합 요법에 반응하지 않는 난치성 당뇨황반부종에서 유리체강 내 텍사메타존 임플란트(Ozurdex[®]) 주입 시 황반부종에 대한 치료 효과를 알아보려고 하였다.

대상과 방법: 난치성 당뇨황반부종으로 텍사메타존 임플란트를 주입한 9명 9안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 유리체강 내 베바시주맙 주입술과 후테논낭하 혹은 유리체강 내 트리암시놀론 주입술의 병합요법에도 반응하지 않고 3개월 이상 지속되는 당뇨황반부종 환자들을 대상으로, 시술 전과 1, 3, 4개월째의 최대 교정시력, 중심 황반 두께를 평가하였다.

결과: 평균 경과관찰 기간은 6.7 ± 2.2 개월이었고, 시술 전 최대교정시력은 0.8 ± 0.48 logMAR에서 시술 후 1, 3, 4개월째 각각 0.61 ± 0.37 logMAR ($p=0.017$), 0.57 ± 0.38 logMAR ($p=0.011$), 0.62 ± 0.36 logMAR ($p=0.027$)로 호전되었다. 중심 황반 두께는 시술 전 558.0 ± 110.32 μm 에서 1개월째 325 ± 64.21 μm ($p=0.008$), 3개월째 300.22 ± 59.46 μm ($p=0.008$)로 호전되었다가 4개월째 468.44 ± 150.85 μm ($p=0.058$)로 증가되었다.

결론: 텍사메타존 임플란트는 베바시주맙과 트리암시놀론 병합 요법에 반응하지 않는 난치성 당뇨황반부종의 단기간 치료에 효과적이었다. 시력 호전 및 중심 황반 두께의 감소는 3개월간 유지되었으며 4개월째 중심 망막 두께는 다시 증가하였지만 시력 개선 효과는 조금 더 오래 유지되었다.

<대한안과학회지 2015;56(8):1201-1207>