대한안과학회지 제 49 권 제 8 호 2008
J Korean Ophthalmol Soc 49(8):1269-1274, 2008
DOI : 10.3341/jkos.2008.49.8.1269

당뇨황반부종에서 안구내 트리암시놀론 단독주입과 베바시주맙 병합주입의 단기 효과 비교

장민욱 · 김성우 · 오인경 · 오재령 · 허 걸

고려대학교 의과대학 안과학교실

목적: 당뇨황반부종의 치료에서 트리암시놀론 단독주사와 트리암시놀론 및 베바시주맙 병합 안내 주사의 단기 치료효과를 비교하고자 하였다.

대상과 방법: 당뇨 망막증 이외에 다른 안내 질환이나 OCT상 유리체 황반 견인의 소견은 없으며 황반부종의 이전 치료나 다른 안내 수술을 받지 않은 환자들 중 당뇨황반부종으로 진단받고 치료로 트리암시놀론 4 mg 유리체강 내 단독 주입한 45명 45안(1군)과 트리암시놀론 2 mg과 베바시주맙 1.25 mg 병합 주입한 뒤 1개월 간격으로 2회에 걸쳐 베바시주맙 1.25 mg 유리체강 내 주입 받았던 24명 24안(2군)을 대상으로 주사전과 주 후 1,2,3개월째 시력 및 황반 두께를 측정하여 비교하였다.

결과: 시술 전 시력과 황반 두께는 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었으며(P>0.05),시술 후 1, 2, 3개월째 두 군 모두 시력호전과 황반 두께 감소를 보였으나(P<0.05), 두 군간의 시력,황반 두께 변화에 있어 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(P>0.05).

결론: 당뇨황반부종에 대한 치료로 트리암시놀론 유리체강 내 1회 단독 주입과 트리암시놀론과 베바시주맙의 병합요법은 단기적으로 시력호전과 황반 두께를 감소시키는 효과를 보였으나 두 군간의 치료 효과에 있어서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았으며 향후 반복 주사에 따른 6개월 이상의 장기적인 연구가 추가적으로 필요할 것으로 사료된다.
〈한안지 49(8):1269-1274, 2008〉

당뇨황반부종은 당뇨망막증으로 인한 시력감소의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며 이에 대한 치료로 레이저치료, 약물 요법, 수술 등의 여러 방법이 시도되어 왔다. Early treatment Diabetic Retinopathy Study(ETDRS)에서는 황반 레이저 광응고술이 효과가 있다고 밝힌 바 있으나 적절한 치료에도 불구하고 3년 후 약 15%의 환자들이 3줄 이상의 시력감소를 호소하였다.[1-3]이러한 레이저 광응고술에 반응하지 않는 환자들에게 대한 치료를 위해 유리체내 트리암시놀론의 주입이 시도되었고 여러 부작용 및 재발 가능성에도 불구하고 그 효과가 인정되고 있다.[4-5] 최근 연구에서는 증식당뇨망막증 환자에서 유리체 내의 VEGF 농도가 높다는 보고가 있으며 또한 당뇨황반부종 소견을 보이는 안구의 유리체 내 VEGF 농도 역시 높다는 보고가 있다.[6-8] 이러한 결과를 통해 항 VEGF 성분 제재가 당뇨황반부종의 예방과 치료에 큰 역할을 할 것으로 생각되며 최근 연구에서 베바시주맙의 안구 내 주사가 당뇨황반부종에 효과가 있다는 보고가 있다.[9,10] 그러나 효과가 인정되고 있는 트리암시놀론과 베바시주맙의 병합치료에 대한 효과 및 기존 치료와의 결과 비교에 대한 국내 연구 결과는 아직 없는 실정이다. 따라서 본 연구의 목적은 당뇨황반부종이 있는 환자를 대상으로 트리암시놀론 단독 주사를 한 군과 트리암시놀론과 베바시주맙의 병합 요법으로 주사한 군으로 나누어 3개월까지 단기간의 효과 및 결과를 시력과 황반 두께를 측정하여 비교하고자 하였다.

〈접수일 : 2007년 12월 26일, 심사통과일 : 2008년 5월 6일〉

통신저자 : 허 걸
서울시 구로구 구로동길 97
고려대학교 구로병원 안과
Tel: 02-2626-1260, Fax: 02-857-8580
E-mail: dumky@unitel.co.kr

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

대상과 방법

2006년 1월부터 2007년 7월까지 당뇨망막병증으로 본원 안과외래 진료중인 환자들 중 당뇨황반부종을 진단받고 트리암시놀론 4 mg 유리체강 내 단독 주입을 받은 군(1군)과 트리암시놀론 2 mg 및 베바시주맙

1.25 mg을 병합요법으로 유리체강 내 주입한 뒤 1개월 간격으로 베바시주맙 1.25 mg을 2회 추가로 주입받은 군(2군)을 대상으로 하였다.

시술 전 당뇨망막증 이외의 다른 안내 질환이 있거나 OCT상 유리체 황반 견인의 소견이 있거나 황반부종의 이전 치료로 격자 레이져 치료나 국소 레이져 치료 등의 치료 또는 다른 안내 수술 받은 적이 있는 경우 등은 대상에서 제외하였다. 그리고 범망막광응고술 후 6개월 이내에 안구 내 주사를 시행 받은 환자도 대상에서 제외하였다.

이 두 군 모두 시술 전 성별, 연령, 당뇨망막증 진행 정도, 당뇨황반부종 기간, 이전 범망막광응고 치료 여부 등을 조사하였고 최대교정시력, 세극등 검사, 안압 검사, 안저 검사 및 빛간섭단층촬영(stratus OCT3, software version 3.0 : Carl zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA,USA)을 이용한 황반 두께 검사 및 황반부종 유형 분류를 시행하였다.

시술 방법은 우선 0.5% 프로파라케인 점안제(Alkaine, Alcon, U.S.A.)로 국소마취를 시행한 후 5% povidone iodide으로 소독하고 각막과 결막을 평형염액으로 세척 후 각막 윤부에서 3.5 mm 떨어진 하비측 부위의 평면부에 30 G 바늘을 이용하여 주입하였다. 주입량은 1군에서는 트리암시놀론 4.0 mg (0.1 ml)였으며 2군에서는 트리암시놀론 2.0 mg (0.05 ml) 와 베바시주맙 1.25 mg (0.05 ml)였다. 2군의 경우에는 트리암시놀론을 먼저 주입한 후 1분 뒤 각막 윤부에서 3.5 mm 떨어진 하이측 방향으로 베바시주맙을 주입하였다. 주입 후에는 levofloxacin (cravat, Santen, Japan)과 fluometholone acetate 0.1% (flucon, Alcon, USA)를 하루 4회 1주간 점안하였다.

시술 후 1, 2주 1, 2, 3개월째에 외래 경과 관찰하였으며 시술 후 1, 2, 3개월째에 최대교정시력과 빛간섭단층촬영을 이용한 황반두께를 측정하여 단독 주입군과 병합 주입군의 치료효과를 비교하였다. 모든 시술 및 시력 검사, 빛간섭단층촬영은 각각 동일한 시술자 및 검사자에 의하여 시행되었으며 시술 및 검사와 관련된 모든 사항은 환자에게 설명하였고 동의를 얻은 뒤 시행하였다. 통계적 분석을 위하여 SPSS 12.0 프로그램을 이용하였고 통계적 분석은 paired *t*-test, chi square test, fisher's exact test를 이용하였으며 *P*값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1군은 남자 18명 18안, 여자 27명 27안 총 45명 45안으로 평균 연령은 56.88±12.14 (표준편차)세였다. 당뇨망막증의 진행 정도는 심한 비증식당뇨망막증 환자가 15명, 매우 심한 비증식당뇨망막증 환자가 6명, 증식당뇨망막증 환자가 17명이었으며 고위험군 증식당뇨망막증 환자는 7명이었다. 범망막광응고 치료에 관하여 시술 이전에 치료를 받은 환자는 24명, 받지 않은 환자는 21명이었다.

2군은 남자 12명 12안, 여자 12명 12안이었으며 평균 연령은 57.12±11.04(표준편차)세였다(Tabe 1). 당뇨망막증 진행 정도는 심한 비증식당뇨망막증 환자가 5명, 매우 심한 비증식당뇨망막증 환자가 8명, 증식당뇨망막증 환자가 9명이었으며 고위험 증식당뇨망막증 환자가 2명이었다(Table 1). 범망막광응고 치료는 받은 환자가 8명 받지 않은 환자가 16명이었다 (Table 1). 당뇨황반부종의 유형은 빛간섭단층촬영의 결과를 통해 미만성, 낭포성, 장액망막박리 등 3가지 유형으로 나누었다. 1군에서는 미만성 황반부종 환자가 17명, 낭포성 황반부종 환자가 15명 그리고 장액망막박리가 동반된 황반부종 환자는 13명이었다. 2군에서는 각각 9명, 10명 그리고 5명이었다. 두 군간의 평균 연령, 성비, 당뇨망막증 정도, 범망막광응고 치료 정도, 황반부종 지속기간 및 황반부종의 유형 비교에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

치료 효과는 시술 전후의 시력 및 황반 두께의 변화로 평가하였다. 시력은 최대교정시력으로, logMAR로 환산하여 표시하였으며 황반 두께는 빛간섭단층촬영기를 통하여 측정하였다. 1군에서 시술 전 시력은 0.93±0.51, 황반 두께는 462.84±169.09 μm였으며 시술 후 1개월이 지난 뒤 시력은 0.78±0.49, 황반 두께는 309.65±128.45 μm였고, 2개월 뒤 시력은 0.81±0.44 황반 두께는 298.57±123.27 μm였으며 3개월 후 시력은 0.69±0.44 황반 두께는 306.08±154.60 μm였다. 2군에서 시술 전 시력은 1.04±0.39, 황반 두께는 532.64±132.58 μm였고, 시술 1개월 후 시력은 0.88±0.34, 황반 두께는 325.43±130.13 μm였고, 2개월 뒤 시력은 1.03±0.53, 황반 두께는 320.06±117.63 μm였으며 3개월 뒤 시력은 0.69±0.43 황반 두께는 358.67±58.19 μm로 나타났다(Table 2).

시술 1, 2, 3개월 후에서 시력 및 황반 두께는 시술 전과 비교하였을 때 통계적으로 의미 있게 시력 호전 및 황반 두께 감소를 보였으나($p<0.05$), 두 군간의 차이를 비교해 보았을 때 치료 효과의 차이는 3개월까지 비교하여 보았을 때 두 군간의 치료 효과의 차이는 없었다($p>0.05$).

고 찰

당뇨황반부종은 당뇨망막병증 환자들의 시력을 저하

Table 1. A baseline comparison between 2 groups

	IVT*	IVT+IVB†	*P*-value‡
Age	56.88±12.14	57.12±11.04	0.935
Gender (M/F)	18/27	12/12	0.455
Past PRP Tx history			0.125
Yes	24	8	
No	21	16	
ME duration (month)	17.62±9.32	15.57±8.56	0.749
DM grade			0.220
Mild NPDR	0	0	
Mod-severe NPDR	15	5	
Very severe NPDR	6	8	
PDR	17	9	
High risk PDR	7	2	
Type of DME			0.730
Diffuse	17	9	
Cystoid	15	10	
SRD	13	5	

* Intravitreal triamcinolone injection group; † Intravitreal triamcinolone and bevacizumab combination injection group; ‡ independent *t*-test, chi-square test; PRP=Pan retinal photocoagulation; ME=Macular edema; NPDR=Non proliferative diabetic retinopathy; PDR=Proliferative diabetic retinopathy; SRD=Serous retinal detachment.

Table 2. Mean (±SD) of changes in central macular thickness and best corrected visual acuity in relation to baseline

	Study group	Pre injection	1 month	2 months	3 months
CMT change (μm)	IVB	462.84±169.09	309.65±128.45	298.57±123.27	306.08±154.60
	IVB+IVT	532.64±132.58	325.43±130.13	320.06±117.63	358.67±58.19
	p-value	0.133	0.728	0.555	0.581
BCVA(logMAR)	IVB	0.93±0.51	0.78±0.49	0.81±0.44	0.69±0.44
	IVB+IVT	1.04±0.39	0.88±0.34	1.03±0.53	0.69±0.43
	p-value	0.464	0.435	0.261	0.997

CMT=Central Macular Thickness; BCVA=Best Corrected Visual Acuity; IVB=Intravitreal bevacizumab; IVT=Intravitreal triamcinolone.

시키는 가장 흔한 원인으로 이로 인한 시력저하를 개선하기 위해서 여러 가지 치료들이 시도되어 왔고 ETDRS에서 유의한 황반 부종에 대하여 조기 레이저 광응고술로 시력저하의 위험을 감소시킬 수 있다고 보고한 이래 국소레이저가 널리 시행되어 왔으나 이에 반응하지 않거나 재발을 잘하는 황반부종이 있어 안내로의 직접적인 스테로이드 주입이 시도되기 시작하였다.[1-4,10-12]

안내 스테로이드의 주입은 혈관투과성의 증가를 유발하는 혈관내피성장인자 염증반응을 유발하는 프로스타글란딘 등을 억제하여 혈관투과성을 감소시키고 손상된 혈액 망막장벽을 안정화시켜 황반부종을 감소시키며 시력을 개선시키는 것으로 알려져 있다.[13-14]

그러나 이러한 스테로이드는 주입 그 효과가 6주에서 6개월 정도 지속되는 것으로 알려져 있어,[15-16] 지속적인 효과를 위해서는 유리체강 내 트리암시놀론의 반복주입이 필요하나 이 경우 합병증의 발생위험이 높다는 단점이 있다.[17]

베바시주맙 안구 내 주사는 최근 나이관련황반변성의 치료로서 각광을 받고 있다. 당뇨황반부종은 나이관련황반변성과 공통적으로 VEGF와 연관된 병인을 가지고 있다. 이는 혈액 안구 장벽의 파괴 및 과도한 투과

성이 이에 속한다.[18,19] 따라서 항 VEGF 물질인 베바시주맙이 나이관련황반변성 뿐만 아니라 당뇨황반부종에도 효과가 있을 것으로 예상하여 이에 대한 여러 연구가 진행되었으며 최근 Arevalo et al[19]은 64명 78안을 대상으로 당뇨황반부종 환자에서 베바시주맙 안구내 주사가 시력 및 황반부종 향상에 효과가 있다는 보고를 하였다. 이밖에 Chun et al[20]은 당뇨황반부종 환자를 대상으로 유사 성분인 라니비주맙 안구 내 주사 후 시력 및 황반 두께의 호전에 효과가 있다는 보고를 한 바 있다.

본 연구는 당뇨황반부종에 효과가 있다고 알려진 트리암시놀론과 베바시주맙을 병행하여 안구 내 주사하였을 때가 단독 주사하였을 때보다 그 효과가 증가하는지 알아보고자 하였다.

그러나 본 연구 결과는 두 가지 약물을 병행하여 주입하였을 때 트리암시놀론 단독에 비해 시력이나 황반 두께의 호전에 있어서 큰 차이를 보이지 않았다.

Ahmadieh et al[21]은 당뇨황반부종 환자를 대상으로 베바시주맙과 트리암시놀론 병합 요법과 베바시주맙 단독 요법에 대한 치료 효과를 비교한 결과 두 군간의 차이가 없고 다만 병합 요법을 한 군에서 효과가 더 빨리 나타났다는 보고를 한 바 있다. 그리고 IBEME study에서는 난치성 당뇨황반부종 환자를 대상으로 트리암시놀론과 베바시주맙의 단독 주사를 비교하였는데 단기적으로는 트리암시놀론 주사 군에서 시력 향상과 황반 두께 감소의 효과가 유의하게 높았다는 결과를 보고한 바 있다.[22] 그러나 이러한 비교를 한 연구는 아직 국내외적으로 발표된 바 없다.

본 연구에서 사용된 트리암시놀론의 용량은 단독 주사군에서는 4 mg을 사용하였으나 병합 주사군에서는 2 mg을 사용하였는데 이는 안압 상승 또는 백내장 발생 등의 합병증을 줄이고 전방 천자 가능성을 낮추기 위한 것이였다. 용량의 차이로 결과에 영향을 미칠 수 있으나 Audren et al[24]은 당뇨황반부종 환자에 대한 치료로 안구내 트리암시놀론 주사를 각각 2 mg, 4 mg으로 시행하여 비교하였을 때 유의한 효과의 차이가 없다고 보고하였다. 따라서 본 연구에서도 두 군간의 비교에서 트리암시놀론 용량이 결과에 영향을 미칠 가능성은 적을 것으로 생각된다. 그러나 본 연구의 제한점은 후향적인 의무기록 조사로 진행되었으며 관찰 기간이 짧고 환자군이 작다는 점 등이다.

결론적으로 당뇨황반부종 환자에서 안구내 트리암시놀론 단독 주사 또는 트리암시놀론 및 베바시주맙 병합 주사 용법은 특별한 부작용 없이 시력 상승 및 황반 두께 감소에 효과적인 치료라고 할 수 있다. 그러나 두 군간의 치료 효과의 유의한 차이는 없으며 향후 더 많은 수의 환자 군을 대상으로 장기적인 효과 비교에 대한 연구가 진행 되야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.
2) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 2. Ophthalmology 1987;94:761-74.
3) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline : ETDRS report no. 19. Arch Ophthalmol 1995;113:1144-55.
4) Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. Ophthalmology 2002;109:920-7.
5) Tano Y, Chandler D, Machemer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. Am J Ophthalmol 1980;90:810-6.
6) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders.N Engl JMed 1994;331:1480-7.
7) 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.
8) Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. Am J Ophthalmol 2002;133:537-43.
9) Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. Retina 2006;26:999-1005.
10) Audren F, Lecleire-Collet A, Erginay A, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. Am J Ophthalmol 2006;142:794-9.
11) Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic retinopathy. Dev Ophthalmol 2007;39:96-110.
12) 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.
13) Floman N, Zor U. Mechanism of steroid action in ocular inflammation: inhibition of prostaglandin production. Invest Ophthalmol Vis Sci 1977;16:69-73.

14) Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, et al. Treatment with ntravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. Arch Ophthalmol 1992;110: 1155-9.
15) Schindler RH, Chandler D, Thresher R, Machmer R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. Am J Ophthalmol 1982;93:415-7.
16) 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.
17) Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of intravitreal injection of triamcinolone. Arch Ophthalmol 2004;122:336-40.
18) Strom C, Sander B, Klemp K, et al. Effect of ruboxistaurin on blood-retinal barrier permeability in relation to severity of leakage in diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:3855-8.
19) Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. Ophthalmology 2007;114: 743-50.
20) Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. Ophthalmology 2006;113:1706-12.
21) Ahmadieh H, Ramezani A, Shoeibi N, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008;246:483-9.
22) Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, et al. Intravitreal Triamcinolone versus Bevacizumab for treatment of Refractory Diabetic Macular Edema (IBEME study). Br J Ophthalmol 2008;92:76-80.
23) Audren F, Lecleire-Collet A, Erginay A, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. Am J Ophthalmol 2006;142:794-9.

=ABSTRACT=

Intravitreal Triamcinolone Injection with or Without Bevacizumab for Diabetic Macular Edema

Min Wook Chang, M.D., Seoung Woo Kim, M.D., In Kyung Oh, M.D., Jae Ryung Oh, M.D., Kuhl Huh, M.D., Ph.D.

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

Purpose: To compare the effect of intravitreal triamcinolone injection with and without bevacizumab for diabetic macular edema.

Methods: Of 69 patients (69 eyes) diagnosed with diabetic macular edema without any history of other intraocular disease or intraocular operation, 45 eyes (45 patients) were injected with intravitreal triamcinolone (4 mg) and the remaining eyes (24 patients) were injected with triamcinolone (2 mg) and bevacizumab (1.25 mg). The visual acuity and central macular thickness of treated eyes from both groups was measured using OCT, and these measurements were compared between the two groups.

Results: There were no statistical differences between the two groups with respect to baseline data. Central macular thickness (CMT) was reduced in both groups, and BCVA improved in both groups. No significant differences were detected in changes in CMT or BCVA between the two groups.

Conclusions: Intravitreal injection of triamcinolone had a beneficial effect on DME in terms of CMT reduction and BCVA improvement. Addition of three consecutive intravitreal bevacizumab injections, however, did not show any significant addictive effect during the follow-up period.

J Korean Ophthalmol Soc 49(8):1269-1274, 2008

Key Words: BCVA, Bevacizumab, CMT, Triamcinolone

Address reprint requests to **Kuhl Huh, M.D., Ph.D.**
Department of Ophthalmology, Guro Hospital, Korea University College of Medicine
#89, Guro-dong, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea
Tel: 82-2-2626-1260, Fax: 82-2-857l-8580, E-mail: dumky@unitel.co.kr