

## 반복된 유리체강내 베바시주맙 주입술 후 재발한 당뇨병반부종에 후테논낭하 트리암시놀론 주입술

김종호<sup>1</sup> · 박동호<sup>1</sup> · 신재필<sup>1</sup> · 김시열<sup>2</sup>

경북대학교 의학전문대학원 안과학교실<sup>1</sup>, 누네안과병원<sup>2</sup>

**목적:** 여러 차례 유리체강내 베바시주맙 주입술 후 재발한 당뇨병반부종에서 후테논낭하 트리암시놀론 주입술의 효과를 알아보고자 한다.

**대상과 방법:** 2회 이상 유리체강내 베바시주맙 주입술 후 유의한 당뇨병반부종이 재발한 32명 35안 환자의 의무기록을 후향적으로 조사 하였다. 모든 환자에서 40 mg의 트리암시놀론을 주사하였고, 술 후 1, 3, 6개월에 최대교정시력과 중심황반두께 및 안압을 평가하였다.

**결과:** 술 전 시행한 빛간섭단층촬영검사상 5안에서 미만성 망막부종, 18안에서 낭포성 황반부종, 12안에서 장액성망막박리를 보였다. 술 후 1, 3개월에 평균 최대교정시력과 중심황반두께의 호전을 보였다. 하지만, 6개월에는 술 전과 차이를 보이지 않았다. 술 후 3개월에는 각각의 당뇨병반부종 유형 모두에서 최대교정시력과 중심황반두께의 호전을 보였다. 술 후 1, 3, 6개월에 안압 상승을 보이는 경우는 없었다. 또한 백내장의 진행이나 안내염 등의 합병증을 보이는 환자는 없었다.

**결론:** 재발성 당뇨병반부종 환자에서 후테논낭하 트리암시놀론 주입술을 고려해 볼 수 있다. 당뇨병반부종의 형태학적 분류와 상관없이 술 후 3개월까지 최대교정시력과 중심황반두께의 호전을 보였다.

<대한안과학회지 2011;52(9):1063-1070>

당뇨황반부종은 중심시력저하를 일으키는 당뇨망막병증의 한 증상으로서 당뇨환자에서 시력저하를 일으키는 가장 흔한 원인이다.<sup>1</sup> 당뇨병반부종은 혈관벽의 투과성 증가로 인한 체액과 혈장성분의 누출이 원인이며 모든 단계의 당뇨망막병증에서 발생할 수 있다. 이렇게 누출된 체액과 혈장성분으로 인해 중심망막이 두꺼워지고 시세포가 늘어져 초기의 가역적인 시력저하를 유발한다. 시간이 지남에 따라 늘어난 시세포가 죽게 되고 영구적인 시력손상을 초래할 수 있다.<sup>2</sup>

현재 유일하게 효과가 있다고 알려진 치료로 ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)에서 발표한 국소레이저 치료가 있다.<sup>1</sup> 그러나 17%에서만 시력호전을 보였고 3년 경과 관찰 중 ETDRS 차트상 3줄 이상의 시력호전을 보이는 환자는 3% 미만이었다. 다른 보고에서 미만성 당뇨병반부종을 가진 환자를 대상으로 한 변형격자레이저치료로 60.9%에서 시력을 유지하였고 24.6%에서 시력이 감소하였으며 단지 14.5%에서만 시력호전을 보였다.<sup>3</sup>

최근에 당뇨병반부종을 보이는 환자에서 혈관내피성장인자(VEGF)가 증가되어 있다는 것이 알려지면서,<sup>2</sup> 항혈관내피성장인자 치료가 당뇨병반부종의 치료로 쓰여지고 있다. 베바시주맙은 현재 당뇨병반부종의 치료로 널리 알려진 항혈관내피성장인자이다. 하지만, 베바시주맙은 생화학적 효과를 나타내는 기간이 짧기 때문에, 한 번의 주사로는 약 4주간의 유의한 시력호전을 보이고 그 이후에는 감소한다.<sup>4,5</sup>

몇몇 연구에서 트리암시놀론 유리체강내 주입술이 베바시주맙 주입술보다 시력과 중심황반두께에서 더 좋은 효과를 보였다.<sup>4-7</sup> 그러나, 트리암시놀론 유리체강내 주입술 후 경과 관찰 기간 동안, 백내장의 발생빈도가 높았으며(5-54%), 12.5-68%에서 안압 상승이 보였고, 안내염의 증례도 보고되었다.<sup>4,7-10</sup>

다른 연구에서 테논낭하 트리암시놀론 주입술을 시행한 환자에서 유리체강내 트리암시놀론 주입술을 시행한 환자보다 6개월째 시력과 중심황반두께에서 유의하게 좋은 결과를 보였다.<sup>11</sup>

이에 저자들은 수차례의 유리체강내 베바시주맙 주입술을 시행한 후에도 재발된 당뇨병반부종 환자에서 후테논낭하 트리암시놀론 주입술의 효과를 알아보고자 하였다. 또한, 빛간섭단층촬영을 통한 당뇨병반부종의 형태학적 분류에 따른 효과를 비교하였다.<sup>12</sup>

■ 접수 일: 2011년 3월 3일 ■ 심사통과일: 2011년 3월 22일  
■ 게재허가일: 2011년 7월 7일

■ 책임저자: 김 시 열

대구시 수성구 범어동 41-3 LIG빌딩 18~21층  
누네안과병원  
Tel: 1661-1175, Fax: 053-426-6552  
E-mail: kimsy@knu.ac.kr

## 대상과 방법

수차례의 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행 후 재발한 당뇨황반부종 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

대상이 되는 환자는 다음과 같다. 두 차례 이상의 유리체강내 베바시주맵(Avastin, Genentech, South San Francisco, CA, USA) 1.25 mg (0.05 ml) 주입술을 시행한 환자에서 세극등검사상 임상적으로 유의한 황반부종(ETDRS<sup>1</sup> 분류)이 재발하였거나 2개월 이상 지속한 환자, 형광안저촬영검사서 형광물질의 미만성 누출을 보이는 환자, 빛간섭단층촬영(Cirrus HD-OCT ver. 3.0.0.64; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)에서 중심황반두께가 300  $\mu$ m 이상인 환자, 본 연구에 등록되기 전 빛간섭단층촬영상에 황반부종으로 인해 시력의 감소를 보여 유리체강내 베바시주맵의 재주입술을 받았던 환자를 대상으로 하였다.

다음의 환자들은 제외되었다. 무수정체안과 인공수정체안 환자, 당뇨망막병증을 제외한 망막병증 환자, 이전에 유리체강내 혹은 테논낭하 트리암시놀론 주입술을 받은 환자, 이전에 유리체절제술을 시행 받은 환자, 이전에 국소레이저술 혹은 격자레이저술을 시행 받은 환자, 고위험 증식성당뇨망막병증 환자, 망막검사가 어려운 유리체혼탁 환자, 형광안저촬영상 황반부 허혈 혹은 빛간섭단층촬영상 견인성 망막박리나 망막앞막 혹은 유리체황반견인이 보이는 환자, 녹내장이나 고안압증의 병력, 안저검사가 힘들 정도의 심한 백내장 환자들은 제외하였다.

환자의 정보에 대하여 나이, 성별, 당뇨 및 고혈압 등의 전신 질환, 경과 관찰 기간 등의 기록을 분석하였다. 고혈압 유무는 항고혈압 약물의 복용으로 구분하였다. 모든 환자에서 후테논낭하 트리암시놀론 주입술 전 2주 내에 스넬렌 차트를 이용한 최대교정시력, 세극등검사, 골드만안압계를 이용한 안압검사, 78디오퍼 렌즈를 이용한 안저검사, 형광안저촬영검사등의 검사를 시행하였다. 백내장의 핵경화도는 Lens Opacities Classification System III (LOCS III) 분류에 따라 분류하였다.<sup>13</sup>

빛간섭단층촬영은 Cirrus HD-OCT system의 macular cube 512 $\times$ 128 scan mode를 사용하여 측정하였다. Zeiss사의 특허기술인 Cirrus 세분화 알고리즘(Cirrus segmentation algorithm)을 이용하여 중심와를 기준으로 6 mm 직경의 망막을 9구역으로 나누어 망막두께를 측정하였다. 중심황반두께는 중심와에서 1 mm 직경 영역의 평균 망막두께로 9구역 중 중간부분으로 정의하였다. 경과관찰 시마다 같은 프로토콜을 이용하여 측정하였다. 빛간섭단층촬영에 의한 당뇨황반부종의 형태학적 분류는 다른 연구에서 기술

된 것처럼 미만성 망막부종(diffuse retinal thickening), 낭포성 황반부종(cystoid macular edema), 장액성 망막박리(serous retinal detachment)로 세분화하였다.<sup>12,14-16</sup> 미만성 망막부종은 신경망막내의 반사(reflectivity)가 전반적으로 감소되고 망막의 두께가 증가되어 있는 경우로 정의하였다. 낭포성 황반부종은 황반부에 망막내 낭포성변화가 보이는 경우로 정의하였다. 장액성 망막박리는 신경망막 아래 장액성 망막하액의 축적이 보이는 경우로 정의하였다. 한 눈에 두 가지 이상의 형태를 보이는 경우에는 우세한 형태를 보이는 것으로 분류하였다. 모든 분류는 연구기간 동안 맹검상태를 유지한 독립된 한 안과의사(MK)에 의해 시행되었다.

모든 환자는 다음의 절차를 따라 후테논낭하 트리암시놀론 주입술을 시행하였다. 대상안에 대해 Proparacaine hydrochloride 0.5%로 점안 마취 후 결막과 각막을 평형염액으로 세척한 후, 각막 윤부에서 하이측 방향 8 mm 떨어진 부위에 Westcott scissor를 이용하여 공막이 노출되도록 작은 절개를 가하고, 환자를 상비측으로 보게 한 다음, 끝이 구부러진 주사침을 테논낭하로 삽입하여 안구 뒤로 트리암시놀론(Triam, Dongkwang Pharmacy, Seoul, Korea) 40 mg (1 ml)를 천천히 주입하였다. 약물의 주입이 끝난 후 주사침을 빼고, 소독된 면봉으로 입구를 지긋이 압박하였다. 이후 0.3% levofloxacin 점안제를 1주일 동안 하루 4회 점안하였다. 시술 후 1, 3, 6개월에 각각 세극등검사, 안압검사, 78디오퍼 렌즈를 이용한 망막검사, 최대교정시력, 빛간섭단층촬영을 이용한 중심황반두께를 조사하였다.

추후, 스넬렌 시력표를 logMAR 시력으로 환산하였고, 의미 있는 시력의 호전 및 악화는 술 전 시력에 비해 logMAR 시력 0.3 이상의 차이를 보일 때로 정의하였다.

통계적인 분석은 SPSS 프로그램(version 14.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 술 전과 술 후의 최대교정시력과 중심황반두께, 안압을 비교하기 위해 Bonferroni method로 교정한 repeated measures analysis of variance (ANOVA)를 이용하였고, 당뇨황반부종의 분류에 따른 최대교정시력과 중심황반두께를 비교하기 위해 Kruskal-Wallis test를 이용하였다. *p* 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

## 결 과

48안이 본 연구의 대상이 되었다. 이 중 5안은 후테논낭하 트리암시놀론 주입술을 거부하였고, 8안은 유리체강내 베바시주맵 주입술 후 경과 관찰되지 않아, 13안이 연구에서 제외되어 총 32명 35안이 대상이 되었다. 인구학적 데이

터와 임상적 데이터는 Table 1에 정리되어있다. 평균 연령은  $60.6 \pm 8.2$ 세(range, 47-75세)였으며, 남자가 17명(53.1%),

**Table 1.** Demographics and clinical data

	Group
Eyes, n (patient)	35 (32)
Sex (M/F)	17/15
Age (mean $\pm$ SD, yr)	$60.6 \pm 8.2$
Duration of diabetes (mean $\pm$ SD, yr)	$11.7 \pm 4.5$
Type of diabetes	
Type 1/Type 2	0/32
Hypertension, n (%)	14 (43.8)
Bilaterality, n (%)	3 (9.4)
Lens status	
Phakic/pseudophakic	35/0
Grade of DR, n (%)	
Moderate NPDR	0 (0)
Severe NPDR	11 (31.4)
PDR	24 (68.6)
Previous PRP treatment, n (%)	24 (68.6)
No. of IVB injections, n (%)	
Mean $\pm$ SD	$2.6 \pm 0.8$
Twice	20 (57.1)
Three times	11 (31.4)
Four times	3 (8.6)
Five times	1 (2.9)
Pattern of DME by OCT before posterior sub-Tenon TA injection, n (%)	
Diffuse retinal thickening	5 (14.3)
Cystoid macular edema	18 (51.4)
Serous retinal detachment	12 (34.3)
Follow-up after posterior sub-Tenon TA injection (mean $\pm$ SD, mon)	$6.9 \pm 0.7$

DME = diabetic macular edema; DR = diabetic retinopathy; IVB = intravitreal bevacizumab; NPDR = nonproliferative diabetic retinopathy; OCT = optical coherence tomography; PDR = proliferative diabetic retinopathy; PRP = panretinal photocoagulation; SD = standard deviation; TA = triamcinolone acetonide.

여자가 15명(46.9%)이었다. 이전에 백내장 수술을 시행 받은 환자는 없었다. 11명(31.4%)에서 중증 비증식성 당뇨병망막병증 환자였고, 24명(68.6%)은 증식성 당뇨병망막병증 환자였다. 증식성 당뇨병망막병증을 가진 환자 모두에서 적어도 유리체강내 베바시주맙 주입술 6개월 이전에 범망막광응고술을 시행 받은 병력이 있었다. 베바시주맙 주입술의 평균 횟수는  $2.6 \pm 0.8$ 회(range, 2-5회)였다. 20안(57.1%)에서 2회, 11안(31.4%)에서 3회, 3안(8.6%)에서 4회, 1안(2.9%)에서 5회 주입술을 시행 받았다. 술 전, 당뇨병반부종의 형태는 5안(14.3%)에서 미만성 망막부종,

**Table 2.** Changes in best-corrected visual acuity and central macular thickness

	n = 35	p-value
BCVA (log MAR)		
Baseline	$0.77 \pm 0.36$	
After posterior sub-Tenon TA injection		
1 month	$0.68 \pm 0.33$	0.017*
3 months	$0.66 \pm 0.30$	0.001*
6 months	$0.75 \pm 0.38$	1.0*
Improvement of BCVA $\geq$ 0.3 log MAR	3 (8.6)	
Unchanged BCVA	32 (91.4)	
Deterioration of BCVA $\geq$ 0.3 log MAR	0 (0)	
CMT ( $\mu$ m)		
Baseline	$512 \pm 134$	
After posterior sub-Tenon TA injection		
1 month	$356 \pm 100$	<0.001*
3 months	$323 \pm 109$	<0.001*
6 months	$456 \pm 101$	0.171*

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation.

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

\*Comparison with baseline BCVA or CMT by repeated measures analysis of variance (ANOVA) corrected by Bonferroni's method.

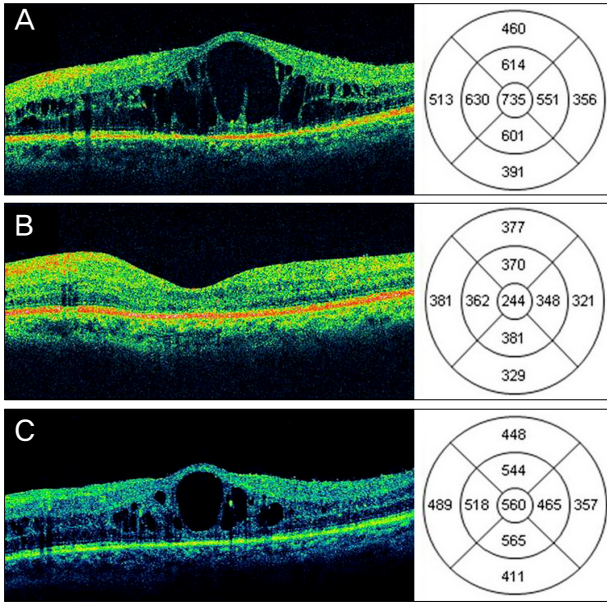
**Table 3.** Changes in best-corrected visual acuity and central macular thickness according to the patterns of diabetic macular edema by optical coherence tomography

	Baseline	3 months	p-value
BCVA (log MAR)			
Diffuse retinal thickening (n = 5)	$0.78 \pm 0.29$	$0.64 \pm 0.26$	0.031*
Cystoid macular edema (n = 18)	$0.76 \pm 0.31$	$0.64 \pm 0.25$	0.008*
Serous retinal detachment (n = 12)	$0.77 \pm 0.43$	$0.68 \pm 0.40$	0.036*
p-value	0.532 <sup>†</sup>	0.982 <sup>†</sup>	
CMT ( $\mu$ m)			
Diffuse retinal thickening (n = 5)	$454 \pm 144$	$319 \pm 50$	0.033*
Cystoid macular edema (n = 18)	$540 \pm 127$	$322 \pm 81$	<0.001*
Serous retinal detachment (n = 12)	$493 \pm 140$	$327 \pm 111$	0.002*
p-value	0.186 <sup>†</sup>	0.851 <sup>†</sup>	

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation.

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

\*Comparison between baseline and 3 months by Wilcoxon signed-rank test; <sup>†</sup>Comparison among three patterns of diabetic macular edema by Kruskal-Wallis test.



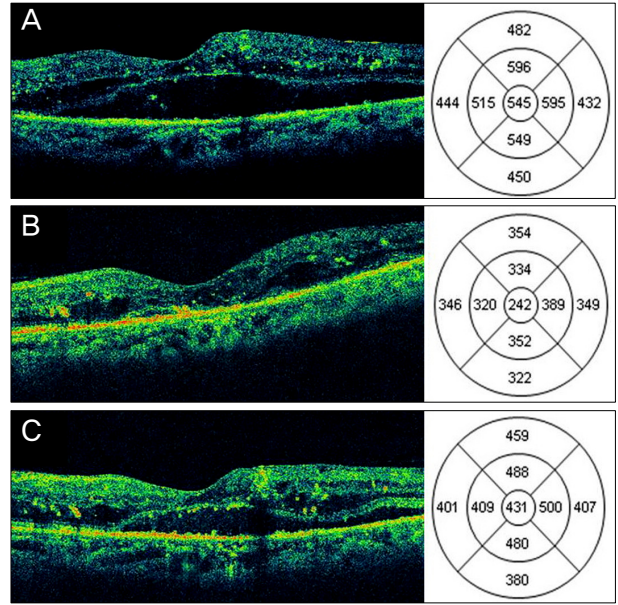
**Figure 1.** Changes in central macular thickness (CMT) and best-corrected visual acuity (BCVA) of eyes with diabetic macular edema (DME) after posterior sub-Tenon triamcinolone acetonide (TA) 40 mg (1 ml) injection. (A, B, C) Horizontal optical coherence tomography (OCT) scan of a 67-year-old patient with recurrent DME despite 3 repeated intravitreal bevacizumab (IVB) injections. (A) At baseline, OCT showed cystoid macular edema with intraretinal cystoid spaces with 735  $\mu$ m of CMT and BCVA was 20/200. (B) Three months after TA injection, OCT showed complete resolution of intraretinal cystoid spaces with 244  $\mu$ m of CMT and BCVA improved to 20/50. (C) Six months after TA injection, CMT increased to 560  $\mu$ m and BCVA decreased to 20/100.

18안(51.4%)에서 낭포성 황반부종, 12안(34.3%)에서 장액성 망막박리를 보였다.

술 전 평균 최대 교정시력(logMAR)은  $0.77 \pm 0.36$ 였으며, 술 후 1개월에  $0.68 \pm 0.33$ , 술 후 3개월에  $0.66 \pm 0.30$ 로 시력 호전을 보였다( $p=0.017$  and  $0.001$ , respectively) (Table 2). 그러나, 술 후 6개월에 최대교정시력은 술 전 시력과 차이를 보이지 않았다( $p>0.05$ ). 술 후 6개월에 3안(8.6%)에서 logMAR 시력 0.3 이상의 호전을 보였고, 32안(91.4%)에서 차이를 보이지 않았으며, logMAR 시력 0.3 이상의 악화를 보이는 환자는 없었다.

술 전 평균 중심황반두께는  $512 \pm 134 \mu$ m였으며, 술 후 1개월에  $356 \pm 100 \mu$ m, 술 후 3개월에  $323 \pm 109 \mu$ m로 술 전에 비해 호전되었다( $p<0.001$ , respectively). 그러나, 술 후 6개월에는 술 전과 차이를 보이지 않았다( $p>0.05$ ) (Fig. 1, 2).

당뇨황반부종의 각각의 세가지 유형 모두에서 술 전에 비해 술 후 3개월에 최대교정시력의 호전을 보였다( $p=0.031$ ,  $0.008$ , and  $0.036$ , respectively). 또한 술 후 3



**Figure 2.** Changes in central macular thickness (CMT) and best-corrected visual acuity (BCVA) of eyes with diabetic macular edema (DME) after posterior sub-Tenon triamcinolone acetonide (TA) 40 mg (1 ml) injection. (A, B, C) Horizontal optical coherence tomography (OCT) scan of a 64-year-old patient with recurrent DME despite 3 repeated intravitreal bevacizumab (IVB) injections. (A) At baseline, OCT showed serous retinal detachment with low subretinal reflectivity with 545  $\mu$ m of CMT and BCVA was 20/125. (B) Three months after TA injection, OCT showed nearly complete resolution of subretinal fluid with 242  $\mu$ m of CMT and BCVA improved to 20/80. (C) Six months after TA injection, CMT increased to 431  $\mu$ m and BCVA decreased to 20/125.

**Table 4.** Changes in intraocular pressure

	IOP (mm Hg)	p-value
Baseline	$15.5 \pm 3.2$	
After posterior sub-Tenon TA injection		
1 month	$15.7 \pm 3.1$	1.0*
3 months	$16.3 \pm 4.1$	1.0*
6 months	$16.4 \pm 3.1$	0.125*

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation.

IOP = intraocular pressure; TA = triamcinolone acetonide.

\*Comparison with baseline IOP by repeated measures analysis of variance (ANOVA) corrected by Bonferroni's method.

개월에 중심황반두께의 감소도 보였다( $p=0.033$ ,  $p<0.001$ , and  $0.002$ , respectively). 각각의 유형 간 최대교정시력과 중심황반두께의 차이는 보이지 않았다( $p>0.05$ , respectively) (Table 3).

술 전 평균 안압은  $15.5 \pm 3.2$  mmHg였다. 술 후 1개월에  $15.7 \pm 3.1$  mmHg, 3개월에  $16.3 \pm 4.1$  mmHg, 6개월에  $16.4 \pm 3.1$  mmHg로 술 전 안압과 차이를 보이지 않았다( $p>0.05$ , respectively) (Table 4).

경과 관찰 기간 동안, 백내장의 진행이나 안검하수를 보이는 환자는 없었으며, 안내염이나 포도막염 등의 심각한 부작용을 보이는 환자도 없었다.

## 고 찰

최근 혈관내피성장인자와 당뇨황반부종의 정도가 서로 상관관계가 있다는 연구가 나오면서부터,<sup>17</sup> 당뇨황반부종의 치료에 일차 혹은 이차 치료로 항혈관내피성장인자 치료가 효과가 있다는 연구가 많이 나오고 있다.<sup>18-21</sup> 그러나, 베바시주맵이 유리체강 내에서 생화학적 효과를 나타내는 기간이 약 4-5주로 짧아, 효과가 일시적이라는 문제점이 있다.<sup>22,23</sup> 그래서, 재발성 당뇨황반부종을 치료하기 위해서는 베바시주맵 주입술이 여러 차례 필요하고, 이 때문에, 안내염의 가능성을 높일 수 있다.<sup>18,19,24</sup> 다른 연구에서는 수차례의 베바시주맵 주입술로도 시력과 중심망막두께의 유의한 차이를 나타내지 못한다는 보고도 있다.<sup>25</sup> 또한, 뇌경색, 혈압상승, 심장마비, 견인성 망막박리, 안허혈증후군이나 황반허혈로 인한 갑작스런 시력 저하 등의 전신적 및 안과적 합병증이 보고되었다.<sup>19,26-29</sup>

당뇨황반부종의 원인은 여러 가지 요인이 관여하는 것으로 생각된다. 당뇨황반부종이 혈관내피성장인자 이외에도, IL-6, ICAM-1과도 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>17,30</sup> 또한, 망막 모세혈관 내피세포와 망막색소상피 사이의 치밀이음부(tight junction)의 이상으로 망막 조직에서 체액과 전해질의 누출이 유발되는 혈액망막장벽(blood-retinal barrier)의 손상도 관찰된다.<sup>31-33</sup> 코르티코스테로이드는 여러 가지 메커니즘으로 두꺼워진 망막과 황반 부종을 호전시키는 것으로 알려져 있다. 트리암시놀론은 혈관 투과성을 증가시킬 수 있는 혈관내피성장인자를 감소시킨다는 연구가 있다.<sup>34-36</sup> 또한, IL-5, IL-6, IL-8, 프로스타글란딘, 종양괴사인자(tumor necrosis factor) 등의 염증 매개물질을 감소시키고,<sup>37-39</sup> 혈액망막장벽을 보전시키는 데 도움을 준다.<sup>40</sup> 당뇨황반부종은 한 가지 병인으로 설명되지 않기 때문에, 당뇨황반부종을 효과적으로 감소시키기 위해서 하나 이상의 사이토카인을 줄이는 것이 필요하다. 이러한 면에서, 베바시주맵이 혈관내피성장인자만 줄이는 것에 비해 트리암시놀론은 다양한 효력을 가진 약물로서, 당뇨황반부종에 더 많은 장점이 있다.

다른 몇몇 연구에서 당뇨황반부종의 치료로 유리체강내 트리암시놀론 주입술과 유리체강내 베바시주맵 주입술의 효과를 비교하였다. Paccola et al<sup>5</sup>은 유리체강내 트리암시놀론 주입술군에서 베바시주맵 주입술군에 비해 4, 8, 12, 24주에 최대교정시력의 의미 있는 호전을 보였고, 8, 12주

에 중심황반두께의 의미 있는 감소를 보고하였다. Shimura et al<sup>6</sup>은 트리암시놀론군에서 12, 24주에 최대교정시력의 의미 있는 호전과, 4, 12, 24주에 중심황반두께의 의미 있는 감소를 보고하였다. Isaac et al<sup>4</sup>은 트리암시놀론 군에서 4, 12주에 최대교정시력의 호전과 중심황반두께의 감소를 보고하였다. Oh et al<sup>7</sup>은 트리암시놀론 군에서 4, 8, 12주에 최대교정시력의 호전과 중심황반두께의 감소를 보고하였다.

비록 이전에, 여러 차례 유리체강내 베바시주맵 주입술 후 재발한 당뇨황반부종에 대한 후테논낭하 트리암시놀론 주입술에 대한 연구가 없었지만, 본 연구에서 시술 후 12주까지 시력 및 중심황반두께의 의미 있는 호전을 알 수 있었다. 이것으로 볼 때, 당뇨황반부종은 위의 다른 연구와 마찬가지로 혈관내피성장인자에 의존하는 메커니즘이라기보다는 코르티코스테로이드에 관련한 메커니즘이 더욱 영향력이 있어 보인다.

이전 연구에서 후테논낭하 트리암시놀론 주입술을 한 차례 시행한 군과 유리체강내 주입술을 한 차례 시행한 군에서 최대교정시력과 중심황반두께 등의 임상결과가 서로 비슷한 것을 보고하였다.<sup>11</sup> 이에 반해, 다른 연구에서 테논낭하 트리암시놀론 주입술을 시행한 군에서 최대교정시력과 중심황반두께에서 술 전에 비해 1, 2, 3개월에 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.<sup>41</sup> 이는 아마도 다음의 이유 때문이라고 생각한다. 첫째, 테논낭하 주입술을 시행하는 동안 약물의 역류와 부적절한 위치로 인해 다른 연구와 달리 효과가 적었던 것으로 생각한다.<sup>41</sup> 본 연구에서는 트리암시놀론을 주입 시 역류와 부적절한 위치를 피하기 위해 약물 주입 시 천천히 조심스럽게 주입하였고, 주입 후 주사침을 빼면서 소독된 면봉으로 절개부를 적절한 힘으로 압박하였다. 이 때문에 주입술 과정 중에 트리암시놀론의 역류를 보이는 경우는 없었다. 둘째로, 이전의 연구와 달리 본 연구에서는, 여러 다른 치료에도 더 나쁜 예후를 보이는 유리체황반견인을 보이거나 견인성 망막 박리 혹은 횡방안저촬영 검사에서 황반 허혈을 보이는 환자들은 제외하였다.<sup>15,16,42</sup> 셋째로, 두 연구 간의 치료 적응증이 다르다. 이전의 연구에서는 국소레이저술에 반응이 없는 난치성 당뇨황반부종 환자를 대상으로 하였지만, 본 연구에서는 반복된 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행 후 재발된 당뇨황반부종을 보이는 환자를 대상으로 하였다.

이전 연구에서 후테논낭하 트리암시놀론 주입술을 1회 주사 후 최대교정시력과 황반중심두께가 술 후 1, 3개월에 의미 있는 호전을 보였고, 6개월에 당뇨황반부종이 다시 악화되었다고 보고하였다.<sup>10,11,43</sup> 이와 마찬가지로, 본 연구에서도 1, 3개월에 최대교정시력과 중심황반두께의 호전을 보였으나, 6개월에는 다시 악화되는 것을 확인하였다. 비

록, 트리암시놀론을 후테논낭하 주입 시 유리체강 내에 트리암시놀론의 농도(<0.001 µg/ml)는 유리체강 내에 주입했을 때의 농도(1.29 ± 0.41 µg/ml)보다 훨씬 낮지만, 후테논낭하 주입술 후에도 3개월 가량 유사한 임상결과를 보였다.<sup>4,5,10,11,44</sup> 이 결과로 후테논낭하 트리암시놀론 주입술 후의 트리암시놀론의 약동학이 유리체강내 주입술과 비교하여 유사한 약동학을 나타내며, 이는 최대 140일간 지속되는 것을 알 수 있다.<sup>45</sup>

이전 몇몇 연구에서 빛간섭단층촬영상 당뇨황반부종의 형태에 따른 다양한 치료의 효과가 보고되었다. 트리암시놀론 유리체강내 주입술에 관한 연구에서 낭포성 황반부종과 장액성 망막박리에서 시력 향상과 중심황반두께에 좋은 영향을 보고하였다.<sup>46,47</sup> 국소레이저술에 관한 연구에서는 미만성 망막부종 상태에서 시력 및 형태학적으로 가장 좋은 영향을 확인하였다.<sup>16</sup> 그러나, 본 연구에서는 모든 형태의 당뇨황반부종에서 술 전에 비해 술 후 3개월에 의미 있는 시력 호전 및 중심황반두께 감소 소견을 보였다.

트리암시놀론의 유리체강내 주입술 시행 후 가장 중요한 부작용 중에 하나는 안압 상승이다. 몇몇 연구에서 트리암시놀론 유리체강내 주입술 치료를 받은 안구에서 27-52% 정도 1달 이상 지속하는 21 mmHg 이상의 안압 상승을 보고하였다.<sup>4,8,48,49</sup> 이에 반해, 후테논낭하 트리암시놀론 주입술에 관한 연구에서 21 mmHg 이상의 안압 상승을 보이는 빈도는 0-8.2%로 보고되었다.<sup>10,11</sup> 이와 비슷하게, 이번 연구에서는 의미 있는 안압 상승을 보이는 증례는 없었다.

또 다른 부작용으로 백내장이 있다. 당뇨병성 황반부종 임상연구(Diabetic Retinopathy Clinical Research Network)에 따르면 4 mg 유리체강내 트리암시놀론 주입술을 시행한 대부분의 환자에서 3년 내에 백내장 수술이 필요할 정도로 진행된다고 하였다.<sup>50</sup> 이에 반해 후테논낭하 주입술을 시행한 이번 연구에서는, 비교적 짧은 기간의 경과 관찰이지만, 이 기간 내에 백내장이 진행된 환자는 없었다.

후테논낭하 트리암시놀론 주입술의 또 다른 장점으로 안내염의 빈도가 낮다는 것이다. 이전 연구에서 유리체강내 트리암시놀론 주입술 후 0.05-0.87%에서 안내염이 발생하였다.<sup>9,51,52</sup> 이와는 반대로 후테논낭하 트리암시놀론 주입술에서는 단 한 증례에서만 발생하였고,<sup>53</sup> 본 연구에서는 안내염의 발생이 없었다.

이번 연구에서 몇 가지 한계점이 있다. 후향적 연구, 적은 환자 수, 무작위배정의 부재, 국소 혹은 격자레이저나 유리체강내 트리암시놀론 주입술과의 비교 연구의 부재, 6개월 이후의 장기간의 경과관찰 자료의 부재 등이 한계점으로 남아 있다. 하지만, 이번 연구에서 반복된 유리체강내 베바시주맙 주입술 후에 재발된 당뇨황반부종 환자에서 술 후

3개월에 최대교정시력과 중심황반두께의 의미 있는 호전을 보였다. 그러므로, 이 연구를 통해 트리암시놀론의 비용과 효율적인 면에서 안압 상승이나 백내장 진행 등의 합병증 없이 당뇨황반부종의 대체적 치료의 가능성을 확인하였다. 추후에 재발성 당뇨황반부종 환자에서 시력호전을 위해 후테논낭하 트리암시놀론 주입술과 국소레이저술의 치료시기를 평가하기 위해, 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

### 참고문헌

- 1) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. 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) Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2006;142:961-9.
- 3) Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. Ophthalmology 1991;98:1594-602.
- 4) Isaac DL, Abud MB, Frantz KA, et al. Comparing intravitreal triamcinolone acetamide and bevacizumab injections for the treatment of diabetic macular oedema: a randomized double-blind study. Acta Ophthalmol 2009 Dec 16 [Epub ahead of print].
- 5) 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.
- 6) Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetamide on persistent diffuse diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2008;145:854-61.
- 7) Oh SB, Moon JW, Kim HC. Comparison of effects of intravitreal triamcinolone and bevacizumab in the treatment of diabetic macular edema. J Korean Ophthalmol Soc 2009;50:1190-6.
- 8) 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.
- 9) Bhavsar AR, Ip MS, Glassman AR. The risk of endophthalmitis following intravitreal triamcinolone injection in the DRCRnet and SCORE clinical trials. Am J Ophthalmol 2007;144:454-6.
- 10) Ozdek S, Bahceci UA, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Posterior subtenon and intravitreal triamcinolone acetamide for diabetic macular edema. J Diabetes Complications 2006;20:246-51.
- 11) Cellini M, Pazzaglia A, Zamparini E, et al. Intravitreal vs. subtenon triamcinolone acetamide for the treatment of diabetic cystoid macular edema. BMC Ophthalmol 2008;8:5-12.
- 12) Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 1999;127:688-93.
- 13) Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract



- Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993;111:831-6.
- 14) Kang SW, Park CY, Ham DI. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;137:313-22.
  - 15) Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:405-12.
  - 16) Kim NR, Kim YJ, Chin HS, Moon YS. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macular oedema: prediction of visual outcome after focal laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 2009;93:901-5.
  - 17) Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:806-16.
  - 18) 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.
  - 19) Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology* 2009;116:1488-97.
  - 20) Kook D, Wolf A, Kreutzer T, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:1053-60.
  - 21) Roh MI, Byeon SH, Kwon OW. Repeated intravitreal injection of bevacizumab for clinically significant diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:1314-8.
  - 22) Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855-9.
  - 23) Stewart MW. Predicted biologic activity of intravitreal bevacizumab. *Retina* 2007;27:1196-200.
  - 24) Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, et al. Incidence and management of acute endophthalmitis after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Eye (Lond)* 2009;23:2187-93.
  - 25) Biester S, Ziemssen F, Ulrich Bartz-Schmidt K, Gelissen F. Is intravitreal bevacizumab treatment effective in diffuse diabetic macular edema? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1575-7.
  - 26) Shima C, Sakaguchi H, Gomi F, et al. Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol* 2008;86:372-6.
  - 27) Huang ZL, Lin KH, Lee YC, et al. Acute vision loss after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) associated with ocular ischemic syndrome. *Ophthalmologica* 2009;224:86-9.
  - 28) Chen E, Hsu J, Park CH. Acute visual acuity loss following intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40:68-70.
  - 29) Song HJ, Sohn HJ, Lee DY, Nam DH. Tractional retinal detachment after intravitreal bevacizumab (Avastin®) injection in proliferative diabetic retinopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1751-4.
  - 30) 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.
  - 31) Aiello LP. The potential role of PKC beta in diabetic retinopathy and macular edema. *Surv Ophthalmol* 2002;47 Suppl 2:S263-9.
  - 32) Kent D, Vinoses SA, Campochiaro PA. Macular oedema: the role of soluble mediators. *Br J Ophthalmol* 2000;84:542-5.
  - 33) Sander B, Larsen M, Moldow B, Lund-Andersen H. Diabetic macular edema: passive and active transport of fluorescein through the blood-retina barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:433-8.
  - 34) 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.
  - 35) 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.
  - 36) Tong JP, Lam DS, Chan WM, et al. Effects of triamcinolone on the expression of VEGF and PEDF in human retinal pigment epithelial and human umbilical vein endothelial cells. *Mol Vis* 2006;12:1490-5.
  - 37) Floman N, Zor U. Mechanism of steroid action in ocular inflammation: Inhibition of prostaglandin production. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:69-73.
  - 38) Kang BS, Chung EY, Yun YP, et al. Inhibitory effects of anti-inflammatory drugs on interleukin-6 bioactivity. *Biol Pharm Bull* 2001;24:701-3.
  - 39) Umland SP, Nahrebne DK, Razac S, et al. The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon-gamma production by cultured primary CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:511-9.
  - 40) Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, et al. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1155-9.
  - 41) Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, et al. Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3845-9.
  - 42) Chung EJ, Roh MI, Kwon OW, Koh HJ. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:957-63.
  - 43) Kim HD, Choi KS, Lee SJ. Combined therapy of intravitreal bevacizumab and posterior subtenon triamcinolone acetonide injection in diabetic macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1652-6.
  - 44) Inoue M, Takeda K, Morita K, et al. Vitreous concentrations of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection. *Am J Ophthalmol* 2004;138:1046-8.
  - 45) Audren F, Tod M, Massin P, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3435-41.
  - 46) Kim YG, Yu SY, Kwak HW. The effect of intravitreal triamcinolone acetonide injection according to the diabetic macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;46:84-9.
  - 47) Yoon SC, Lee DY, Nam DH. The effect of intravitreal triamcinolone injection according to the OCT patterns of diabetic macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1611-8.
  - 48) Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003;87:24-7.
  - 49) Smithen LM, Ober MD, Maranan L, Spaide RF. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*

2004;138:740-3.

- 50) Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009;127:245-51.
- 51) Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J*

*Ophthalmol* 2003;136:791-6.

- 52) Sohn HJ, Nam DH. Infectious endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:1865-70.
- 53) Ikewaki J, Imaizumi M, Nakamuro T, et al. Peribulbar fungal abscess and endophthalmitis following posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide. *Acta Ophthalmol* 2009;87:102-4.

**=ABSTRACT=**

## Posterior Sub-Tenon Triamcinolone Acetonide Injection for Recurrent Diabetic Macular Edema after Repeated Intravitreal Bevacizumab Injections

Jong Ho Kim, MD<sup>1</sup>, Dong Ho Park, MD<sup>1</sup>, Jae Pil Shin, MD<sup>1</sup>, Si Yeol Kim, MD<sup>2</sup>

*Department of Ophthalmology, Kyungpook National University School of Medicine<sup>1</sup>, Daegu, Korea  
Nune Eye Hospital<sup>2</sup>, Daegu, Korea*

**Purpose:** To evaluate posterior sub-Tenon injection of triamcinolone acetonide (TA) for recurrent diabetic macular edema (DME) after repeated intravitreal bevacizumab (IVB).

**Methods:** This is a retrospective interventional case series comprised of 35 eyes (32 patients) with recurrent clinically significant DME after two or more IVB treatments. All patients were administered TA 40 mg injections. Best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), and intraocular pressure (IOP) were reevaluated at months 1, 3, and 6.

**Results:** The baseline OCT showed five eyes with diffuse retinal thickening, 18 eyes with cystoid macular edema, and 12 eyes with serous retinal detachment. Mean BCVA improved at months 1 and 3, and mean CMT decreased at months 1 and 3. However, mean BCVA and CMT at six months was not different from baseline. Each DME pattern showed significant improvements in BCVA and CMT at three months. Mean IOP at months 1, 3, and 6 did not show any significant difference from baseline. No eyes showed complications including cataract progression or endophthalmitis.

**Conclusions:** Posterior sub-Tenon injection of TA should be considered for patients with recurrent DME after repeated IVB. The studied eyes showed improvements in BCVA and CMT during three months in all of the three patterns of DME. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52(9):1063-1070

**Key Words:** Bevacizumab, Diabetic macular edema, Posterior sub-Tenon injection, Triamcinolone acetonide

---

Address reprint requests to **Si Yeol Kim, MD**  
Nune Eye Hospital  
18~21F LIG Bldg, #41-3 Beomeo-dong, Suseong-gu, Daegu 706-010, Korea  
Tel: 82-1661-1175, Fax: 82-53-426-6552, E-mail: kimsy@knu.ac.kr