

당뇨황반부종의 형태학적 분류에 따른 유리체강 내 라니비주맙 초기치료 후의 장기 임상결과

Long-term Outcomes of Diabetic Macular Edema Following Initial Intravitreal Ranibizumab Injection Based on Morphologic Pattern

김기영¹ · 김응석² · 광형우² · 유승영²

Kiyoung Kim, MD¹, Eung Suk Kim, MD, PhD², Hyung Woo Kwak, MD, PhD², Seung-Young Yu, MD, PhD²

경희대학교 대학원 의학과 안과학교실¹, 경희대학교 의학전문대학원 경희대학교병원 안과학교실²

Division of Ophthalmology, Department of Medicine, Kyung Hee University Graduate School¹, Seoul, Korea
Department of Ophthalmology, Kyung Hee University Hospital, Kyung Hee University School of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the 3-year visual and morphological outcomes of diabetic macular edema (DME) based on the morphological pattern observed on optical coherence tomography (OCT) after intravitreal ranibizumab injections.

Methods: Thirty-two eyes of 32 patients with DME were classified according to the following OCT features: diffuse retinal thickening (DRT), cystoid macular edema (CME), and serous retinal detachment (SRD). All patients received 3 consecutive monthly intravitreal injections of 0.5 mg ranibizumab. After 3 injections, patients received ranibizumab or dexamethasone implantation as needed. The primary outcome was the number of treatments received based on the DME type over 36 months. Best-corrected visual acuity (BCVA), central subfoveal thickness, and macular volume changes were also evaluated.

Results: The eyes were classified as DRT (n = 16), CME (6), or SRD (10). The mean number of injections over 3 years was significantly different among the groups: DRT (4.25), CME (7.5), SRD (7.6; $p = 0.048$). The number of patients who did not need additional treatment after the initial 3 injections was 13 with DRT (81.3%), 2 with CME (33.3%), and 5 with SRD (50%; $p = 0.045$). BCVA at 36 months significantly improved from baseline in the DRT group ($p = 0.003$). The CME group showed the worst BCVA among the groups ($p = 0.023$). Six patients who received intravitreal dexamethasone implantation showed no significant improvement of BCVA but significant decrease in macular volume from 12 to 36 months.

Conclusions: Clinical courses varied according to the morphological pattern of DME after intravitreal ranibizumab injection, and patients with DRT maintained visual and anatomical improvement with fewer injections over 36 months. Additional dexamethasone implantation showed limited effect in reducing macular edema with persistent macular cystic change, but no significant improvement in visual acuity.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(10):1604-1612

Keywords: Dexamethasone implantation, Diabetic macular edema, Optical coherence tomography, Ranibizumab

■ Received: 2016. 4. 28. ■ Revised: 2016. 7. 27.

■ Accepted: 2016. 9. 13.

■ Address reprint requests to **Seung-Young Yu, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Kyung Hee University Hospital,
#23 Kyungheedae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea
Tel: 82-2-958-8451, Fax: 82-2-966-7340
E-mail: syyu@khu.ac.kr

* This study was presented as a narration at the 114th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2015.

당뇨망막병증은 대사성 질환인 당뇨병에 의한 망막의 미세혈관계의 순환 장애로 발생하며, 이 중 당뇨황반부종은 전 세계적으로 성인의 시력저하를 유발하는 주요 질환 중의 하나이다.^{1,2} 황반부종은 다양한 망막질환에서 나타날 수 있는 비특이적 증상이며, 일반적으로 통증이 없는 시력저하와 동반되는데 이는 황반부의 망막 세포 내 또는 외 공간의 국소적 팽창에서 기인한다.³ 황반부종의 형태학적, 지형

© 2016 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.

학적 특징을 결정하는 것은 치료에 대한 서로 다른 반응을 야기하는 질병의 병태생리를 규명하는 데 도움이 된다.

당뇨황반부종에서 빛간섭단층촬영을 통해 얻은 부종의 형태는 다양한 특징을 보이는데, Otani et al⁴은 이를 미만성으로 망막이 두꺼워진 황반부종(diffuse retinal thickening, DRT), 낭포황반부종(cystoid macular edema, CME), 장액성 망막박리가 동반된 황반부종(serous retinal detachment, SRD)의 3종류로 분류하였다. 각 종류의 발생기전은 서로 다르다고 알려져 있으며, 이에 따라 서로 다른 형태학적 및 지형학적 특징을 보이게 된다.^{5,6} 이후 많은 연구에서 당뇨황반부종의 형태에 따른 항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor, Anti-VEGF) 및 트리암시놀론 주입술의 임상적 결과 및 효과가 보고되었다.⁷⁻¹⁴ 당뇨황반부종에서 항혈관내피성장인자의 약물학적 치료는, 내인성 매개체에 직접적으로 작용함으로써 혈관 투과성, 신생혈관형성 및 증식의 기전을 억제하는 효과를 가진다.¹⁵ 최근 당뇨망막병증에서 혈관내피세포성장인자 외에 염증반응을 통한 그 매개체가 되는 사이토카인(IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, IP-10)들의 역할이 주목 받고 있는데, 스테로이드의 광범위한 항염증작용이 염증성 사이토카인 억제 및 내피세포의 밀착결합부(tight junction)의 연속성을 강화하여 당뇨황반부종의 치료에 효과가 있음이 보고되었다.¹⁶⁻²¹ 또한 여러 차례의 항혈관내피성장인자 주입술 등의 치료에도 반응하지 않는 당뇨황반부종에서 텍사메타존 임플란트(Ozurdex[®], Allergan, Irvine, CA, USA) 치료가 효과를 보인 연구가 보고되었다.²²⁻²⁵

본 안과학교실에서는 당뇨황반부종에서 빛간섭단층촬영의 형태학적 특징에 따른 유리체강 내 라니비주맙(ranibizumab, Lucentis[®], Genentech Inc., San Francisco, CA, USA) 주입술 후 1년간의 시력과 형태학적 예후를 전향적으로 연구하여 보고한 바 있다.²⁶ 본 연구에서는 당뇨황반부종 환자에서 빛간섭단층촬영에 따른 형태학적 특징이 유리체강 내 라니비주맙 주입술 후 장기간 시력과 형태학적 예후의 예측인자가 될 수 있는지를 알아보고, 이에 반응하지 않는 황반부의 낭포성 변화가 지속되는 경우 시행한 추가 텍사메타존 임플란트 주입술의 효과에 대해서 알아보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 본원에서 당뇨황반부종을 진단 받은 환자 55명의 초기 1년간 전향적, 개방적, 연속적인 케이스 비교연구 후, 이 중 3년 이상 경과관찰이 가능했던 32명의 의무기록을 후향적으로 비교 분석한 연구이다. 연구 대상은 다음과 같은 기준을 만족시키는 환자로 이루어졌다. (a) 18세

이상의 1형 또는 2형 당뇨가 있으며 황반부종으로 인한 시력장애가 있는 경우, (b) 최대교정시력(best-corrected visual acuity, BCVA)이 스넬렌시력표의 20/160에서 20/32 및 이에 해당하는 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 차트를 이용한 시력 39에서 78글자 사이, (c) 중심와두께가 300 μ m 이상인 경우이다. 중요한 제외기준은 (a) 활성화된 안내 염증 또는 감염이 어느 한눈에라도 있는 경우, (b) 조절되지 않는 녹내장이 어느 한눈에라도 있는 경우(예: 치료에도 불구하고 안압이 24 mmHg 이상), (c) 6개월 내 범망막광응고술을 받았거나 연구 등록 전 3개월 이내에 국소 또는 격자광응고술을 받은 경우, (d) 연구 등록 전 3개월 이내에 항혈관내피성장인자 치료를 받은 경우, (e) 이전에 유리체절제술 또는 유리체강 내 트리암시놀론 주입술을 시행 받은 경우, (f) 뇌졸중의 과거력, (g) 치료 받지 않았거나, 치료 후에도 수축기 혈압 160 mmHg 또는 이완기 혈압 100 mmHg 이상인 경우였다.

초기 중심와두께 및 황반부 부피는 빛간섭단층촬영기

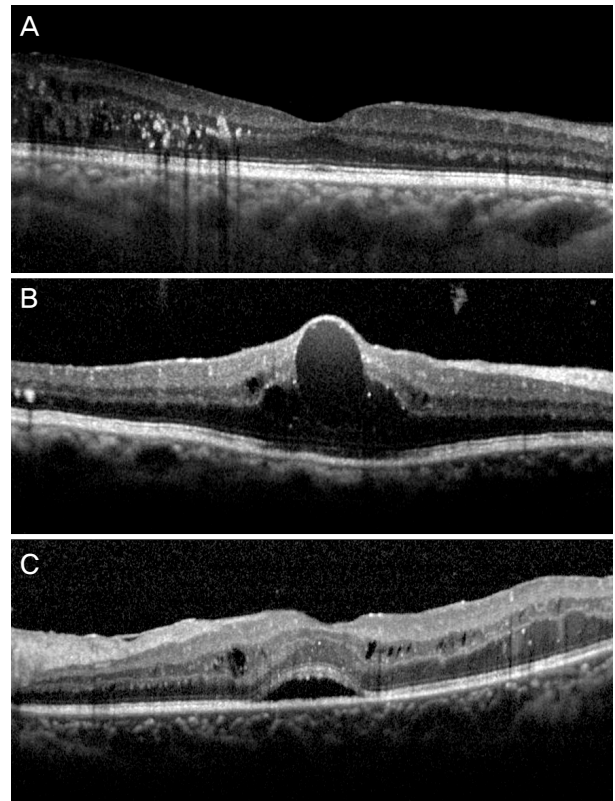


Figure 1. Morphologic patterns of diabetic macular edema by optical coherence tomography. (A) Diffuse retinal thickening type looks as a sponge-like swelling area with reduced retinal reflectivity. (B) Cystoid macular edema type shows intra-retinal cystoid spaces. (C) Serous retinal detachment exhibits elevation of retina and fluid is accumulated between retina and retinal pigment epithelium.

(Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)의 macular cube 512×128 scans 모드를 이용해 측정하였으며 매달 안저검사와 빛간섭단층촬영을 시행하였다. 모든 환자는 3회의 연속된 유리체강 내 0.5 mg 라니비주맙 주입술을 1개월 간격으로 받았다. 첫 3회의 주사 후 다음 중 1개 이상의 기준에 해당하는 환자의 경우 추가 유리체강 내 0.5 mg 라니비주맙 주입술을 시행 받았다. (a) ETDRS 차트를 이용한 최대교정시력의 5글자 이상 감소, (b) 중심와두께 100 μm 이상 증가, (c) 새로 형성된 망막 내 낭종이나 망막하 삼출물로 인한 최대교정시력의 감소가 연구자에 의해 판단된 경우. 또한 다음 기준 중 어느 한 개 이상 만족하는 경우 치료를 중지하기로 하였다. (a) 최근 2회의 방문에서 시행 받은 유리체강 내 라니비주맙 주입술에도 불구하고, 마지막 연속된 3회 이상의 방문에서 측정된 최대교정시력이 호전되지 않은 경우, (b) 최근 2회의 연속된 방문에서 ETDRS 차트를 이용한 최대교정시력 값이 84 글자 이상인 경우(Snellen 시력표에서 20/20 해당함). 경과관찰 1년 후부터는 위의 기준에 따른 추가 유리체강 내 라니비주맙 주입술에도 불구하고 지속적인 망막 내 낭종으로 인한 시력 저하가 3개월 이상 지속되었던 환자의 경우 유리체강 내 텍사메타존 임플란트 주입술을 추가로 시행하였다.

빛간섭단층촬영의 형태학적 특징에 따라 황반부종을 다음과 같이 세 군으로 분류하였다(Fig. 1). 스펀지 형태의 미만성으로 망막이 두꺼워진 황반부종과 망막 내 반사도의 감소를 동반한 경우 '1군(DRT)', 망막 내 저반사도의 낭포성 공간과 고반사도 격막에 의해 분리된 황반부에 낭포성 공간이 있는 경우 '2군(CME)', 망막의 얇은 용기와 광학적으로 깨끗한 망막과 망막색소상피층 사이의 공간이 있는

경우 '3군(SRD)'으로 정의하였다. 미만성으로 망막이 두꺼워진 황반부종(1군)이 낭포황반부종(2군) 또는 장액성 망막 박리가 동반된 황반부종(3군)과 혼합되었을 경우, 각각 2군, 3군으로 분류되었으며, 세 가지 형태가 모두 나타날 경우는 3군으로 분류하였다.

모든 환자에 있어 치료 전과 후의 분석을 위해 paired *t*-test를 이용하였다. 황반부종의 종류에 따른 치료 전후 변화 분석을 위해 Wilcoxon signed rank test를 데이터 검정 후에 실시하였고, 황반부종 종류 간의 평균값 비교를 위해 Kruskal-Wallis test 및 Fisher exact test를 실시 후 Bonferroni 방법을 통해 세 군 간의 사후검정을 시행하였다. 치료 전과 후의 시력과 각 측정값들은 Pearson 또는 Spearman correlation analysis를 통해 연관성을 검정하였다. 모든 통계학적 분석은 SPSS software version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용했으며 *p*값이 0.05 미만인 경우 통계학적 유의성이 있다고 간주하였다.

결 과

본 연구에 등록되어 36개월 이상 경과관찰이 이루어진 32명 환자의 초기 측정 값이 Table 1에 나타나 있다. 본 연구의 12개월 추적관찰 시점에서 처음 등록된 55명 중 6명의 환자가 누락되었으며, 36개월 추적관찰 시점에서는 총 32명의 환자에서 결과 수집이 이루어졌다. 빛간섭단층촬영기를 이용한 당뇨황반부종의 분류에서 1군은 16명(50%), 2군은 6명(18.8%) 그리고 3군은 10명(31.2%)이었다. 세 군 사이의 당뇨 특성치 및 초기 중심와두께(1군=338.4 μm; 2군=365.7 μm; 3군=380.6 μm; *p*=0.227), 황반부 부피(1군=

Table 1. Baseline characteristics of eyes and optical coherence tomography findings

	DRT	CME	SRD	<i>p</i> -value
Eyes (n, %)	16 (50)	6 (18.8)	10 (31.2)	
Mean Age (years)	59.81 ± 11.02	61.17 ± 8.38	61.30 ± 10.94	0.979*
Mean HbA1C (%)	7.86 ± 1.59	8.10 ± 1.66	8.67 ± 1.60	0.353*
Diabetic retinopathy severity (n, %)				
PDR	5 (31.3)	2 (33.3)	3 (30)	1.000 [†]
NPDR	11 (68.7)	4 (66.7)	7 (70)	
Insulin treatment (n, %)	7 (43.8)	2 (33.3)	7 (70)	0.370 [†]
Mean time since diagnosis of diabetes (years)	15.00 ± 6.90	12.17 ± 4.62	13.40 ± 5.21	0.581*
Mean time since diagnosis of DME (years)	1.30 ± 1.11	1.92 ± 1.85	1.91 ± 1.08	0.431*
Mean BCVA (log MAR)	0.52 ± 0.16	0.64 ± 0.29	0.60 ± 0.23	0.062*
Mean CST (μm)	338.44 ± 49.20	365.67 ± 126.2	380.6 ± 96.81	0.277*
Mean macular volume (mm ³)	10.84 ± 0.90	11.72 ± 1.15	12.43 ± 2.09	0.058*

Values are presented as mean ± SD or n (%) unless otherwise indicated.

DRT = diffuse retinal thickening; CME = cystoid macular edema; SRD = serous retinal detachment; PDR = proliferative diabetic retinopathy; NPDR = non-proliferative diabetic retinopathy; DME = diabetic macular edema; BCVA = best-corrected visual acuity; log MAR = logarithm of the minimum angle of resolution; CST = central subfoveal thickness.

*Kruskal-Wallis test, statistical significance at 5% level; [†]Fisher exact test, statistical significance at 5% level.

Table 2. Mean number of intravitreal treatments received over 3 years

	DRT	CME	SRD	p-value
Mean number of Ranibizumab treatments (n) (Day 1–Month 36)	4.68 ± 0.95	7.50 ± 2.88	7.60 ± 3.98	0.048*
Mean number of Ranibizumab treatments (n) (Day 1–Month 12)	3.50 ± 0.73	5.16 ± 1.94	4.90 ± 2.28	0.074*
Mean number of Ranibizumab treatments (n) (Month 12– Month 36)	1.19 ± 0.73	2.33 ± 0.49	2.70 ± 0.68	0.037*
Eyes, no additional injections (n) (Month 12–Month 36)	13 (81.3%)	2 (33.3%)	5 (50%)	0.045†
Eyes, received Dexamethasone implantation (n) (Month 12–Month 36)	1 (5.95%)	2 (33.3%)	3 (30%)	0.222†
Mean number of Dexamethasone implantation (n) (Month 12–Month 36)	1	1.5	1.67	

Values are presented as mean ± SD or n (%) unless otherwise indicated.

DRT = diffuse retinal thickening; CME = cystoid macular edema; SRD = serous retinal detachment.

*Kruskal–Wallis test, statistical significance at 5% level; †Fisher exact test, statistical significance at 5% level.

10.84 mm³; 2군=11.72 mm³; 3군=12.43 mm³; $p=0.058$)에
는 유의한 차이가 없었다. 1군에서 다른 두 군보다 더 나은
초기 시력(logMAR)을 보였으나 그 차이는 통계적으로 유
의하지는 않았다(1군=0.52; 2군=0.64; 3군=0.60; $p=0.062$).

Table 2에서 경과관찰 기간에 따른 유리체강 내 주입술
횟수를 정리하였다. 36개월간의 추적관찰에서 유리체강 내
라니비주맵 주입술의 평균횟수는 1군에서 4.68회, 2군에서
7.5회, 3군에서 7.6회로 세 군 간에 유의한 차이가 있었고
($p=0.048$), Bonferroni 사후 검정 결과 1군과 2군, 1군과 3
군 사이에서 각각 유의한 차이가 검정되었다($p=0.032$,
0.042). 초기 12개월부터 36개월까지 추가 실시한 유리체강
내 라니비주맵 주입술의 평균횟수는 각각 1.19회, 2.33회,
2.7회였고, 이 기간 동안 추가 주입술이 필요하지 않았던
환자는 각각 13명(81.3%), 2명(33.3%), 5명(50%)이었다. 두
항목 모두 세 군 간에 유의한 차이가 있었고($p=0.037$,
0.045), Bonferroni 사후 검정결과 모두 1군과 2군($p=0.03$,
0.013)과 1군과 3군($p=0.018$, 0.03) 사이에서 유의한 차이가
검정되었다.

당뇨황반부종의 종류에 따라 최대교정시력(logMAR)을
평가했을 때 1군에서는 초기 0.53에서 치료 후 12, 24, 36
개월 각각 0.27, 0.18, 0.19로 초기값과 비교한 유의한 시력
호전이 36개월까지 유지되었다($p=0.007$, 0.002, and 0.003,
respectively). 2군은 초기 0.64로부터 치료 후 12개월에
0.32로 유의한 호전을 보였으나($p=0.018$), 치료 후 18, 24,
36개월에는 각각 0.41, 0.50, 0.50으로 초기값과 유의한 차
이를 보이지 않았다($p=0.128$, 0.398, 0.398, respectively). 3
군에서는 초기 0.6으로부터 치료 후 3개월에 0.39로 유의한
시력호전이 있었으나($p=0.005$), 6개월 후 0.52로 증가하여
초기값과 비교했을 때 유의한 차이가 없었다($p=0.169$). 하
지만 18개월째는 0.30으로 유의하게 호전되었고($p=0.004$),

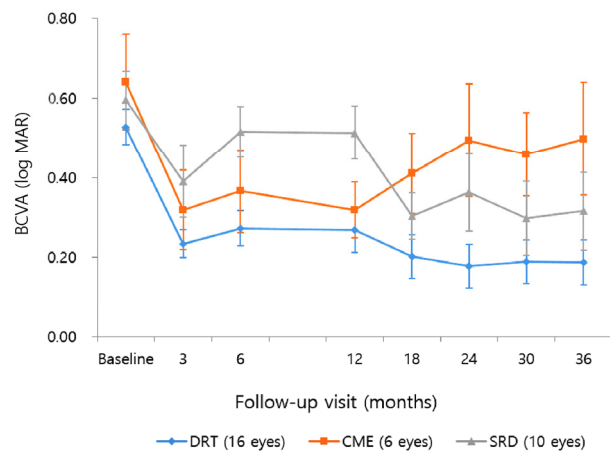


Figure 2. Change in the mean best-corrected visual acuity (BCVA) over time after intravitreal Ranibizumab injection. In diffuse retinal thickening (DRT) type, significant improvement of BCVA was maintained from 3 to 36 months. In cystoid macular edema (CME) type, BCVA significantly improved over 12 months, but there was no significant difference with baseline from 18 to 36 months. serous retinal detachment (SRD) type showed significant BCVA improvement at 3 and 18months, which were not maintained over 36 months. SRD type showed poorer BCVA at 6, 12 months, and CME type showed poorer BCVA from 18 to 36 months than the other types. Error bar indicates 95% confidence interval.

36개월까지 시력호전이 유지되었으나 초기값과 유의한 차
이를 보이지는 않았다($p=0.114$) (Fig. 2). 세 군 간의 36개
월 치료기간 동안 최대교정시력 평균값을 사후검정을 통해
비교하여 보았을 때, 치료 후 6, 12개월에서 3군이 1군에
비해 유의하게 낮았으며($p=0.005$, 0.015), 치료 후 24, 30,
36개월에서 2군이 1군에 비해 유의하게 낮았다($p=0.032$,
0.014, 0.011, respectively).

평균 중심와두께 변화를 살펴보면, 1군은 초기 338.4 μm

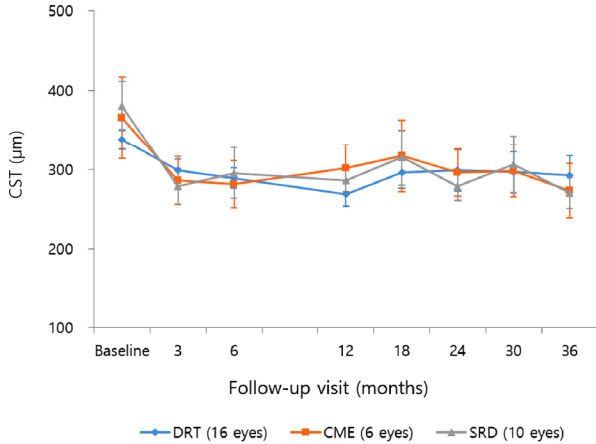


Figure 3. Change in the mean central subfoveal thickness (CST) over time after intravitreal Ranibizumab injection. In diffuse retinal thickening (DRT) and serous retinal detachment (SRD) types, CST significantly improved from the baseline through 36 months, except 18 months of SRD type. In cystoid macular edema (CME) type, significant improvement of CST was not maintained after 6 months. There was no difference in the CST between the individual types. Error bar indicates 95% confidence interval.

에서 치료 후 12, 24, 36개월 각각 269.3 µm, 298.9 µm, 292.9 µm로 치료 후부터 36개월까지 유의한 호전이 유지되었다(all $p < 0.001$). 2군은 초기 365.7 µm에서 치료 후 6개월 281.7 µm로 유의한 감소를 보였으나($p = 0.028$), 이후부터 36개월까지는 초기값과 유의한 차이를 보이지 않았다. 3군에서는 초기 380.6 µm로부터 치료 후 18개월째 317.2 µm 값을 제외한($p = 0.285$) 12, 24, 36개월에 각각 286.3 µm, 279.2 µm, 270.6 µm로 유의한 감소를 보였다($p = 0.022, 0.021, 0.008$, respectively). 치료 후 6, 12, 24, 36개월의 평균 중심와두께는 당뇨황반부종의 종류에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p = 0.845, 0.356, 0.921, 0.665$, respectively, Fig. 3).

치료 후 시간에 따른 황반부 부피 변화는, 1군에서 초기 10.8 mm³에서 치료 후 18개월까지 10.53 mm³로 유의하게 감소하였으나($p = 0.021$), 치료 후 24, 36개월 값은 각각 10.8 mm³, 10.6 mm³로 유의한 차이가 없었다($p = 0.092, 0.088$). 2군은 초기 11.7 mm³에서 치료 후 3개월 10.7 mm³로 유의하게 호전된 후($p = 0.018$), 18개월까지 11.88 mm³로 악화되었다가 호전되어 36개월에 10.25 mm³로 유의한 감소를 보였다($p = 0.028$). 3군은 초기값 12.43 mm³에서 치료 후 3개월 11 mm³로 유의하게 호전된 후($p = 0.005$), 18개월에 12.2 mm³까지 증가하였다가 호전되어, 36개월에 10.9 mm³로 초기값에 비해 유의한 감소를 보였다($p = 0.007$) (Fig. 4).

1군 중 1명(5.95%), 2군 중 2명(33.3%), 3군 중 3명(30%)

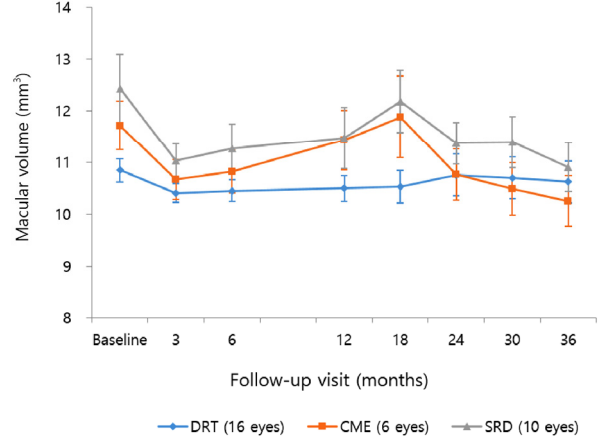


Figure 4. Change in the mean macular volume over time after intravitreal Ranibizumab injection. In diffuse retinal thickening (DRT) type, macular volume significantly improved from the baseline until 18 months. In cystoid macular edema (CME) and serous retinal detachment (SRD) types, macular volume significantly decreased at 3 months after treatment, then aggravated until 18 months. However both types showed significant reduction of macular volume at 36 months compared to baseline. Error bar indicates 95% confidence interval.

을 포함한 총 6명의 환자에서 유리체강 내 라니비주맙 주입술에도 지속적인 망막 내 낭종으로 인한 시력 저하가 판단되어 추적관찰 12개월 이후부터 유리체강 내 텍사메타존 임플란트 주입술을 추가로 시행하였다. 평균 주입술 횟수는 각각 1회, 1.5회, 1.67회였다(Table 2). 6명의 환자에서 36개월 관찰 시 최대교정시력은 0.6으로 12개월의 0.48보다 악화되었으나 통계적으로 유의하지 않았고($p = 0.322$), 평균 중심와두께는 12개월 302.5 µm에서 36개월 323.0 µm로 유의한 차이가 없었으며($p = 0.833$), 황반부 부피는 12개월 12.1 mm³에서 36개월까지 11.38 mm³로 유의한 호전이 있었다($p = 0.001$) (Fig. 5).

고 찰

당뇨황반부종은 당뇨망막병증에서 시력저하로 인한 장기간 치료를 요하는 주요원인이며, 여러 안과적 병적 상태를 유발할 수 있기 때문에, 당뇨황반부종의 다양한 형태에 대한 연구는 의학적 및 사회경제학적 중요성을 가진다고 할 수 있다. 황반부종은 당뇨망막병증에서 발생하는 여러 병태생리학적 기전의 마지막 공통 형태이며, 이에 대한 효과적인 치료에 대한 연구는 병인을 밝히는 데 기초를 둔다고 할 수 있다.

당뇨황반부종은 망막 혈관내피세포의 구조적 변화로 인한 혈관망막장벽이 손상되어 투과성이 증가하게 되고, 이

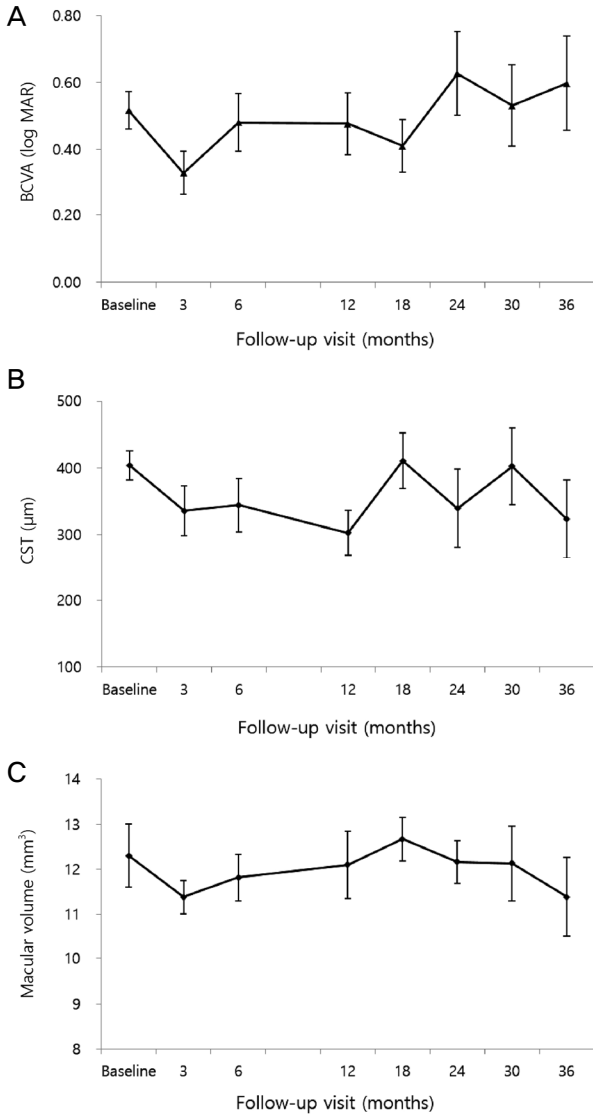


Figure 5. Change in the mean best-corrected visual acuity (BCVA), central subfoveal thickness (CST), and macular volume over time in Dexamethasone implantation added patients. (A) Mean BCVA was aggravated at 36 months (0.6) compared to 12 months, which was not significant (0.48) ($p = 0.322$). (B) Mean CST did not showed significant difference between 12 and 36 months ($p = 0.833$). (C) Mean macular volume significantly decreased from 12 months (12.1 mm^3) to 36 months (11.38 mm^3) ($p = 0.001$). Error bar indicates 95% confidence interval.

에 따른 체액 및 단백질질이 비정상적으로 누출되어 황반부에 축적되면서 생기게 된다.²⁷ 혈관내피성장인자가 이러한 당뇨황반부종의 발생기전에서 주요한 역할을 하고 있으며, 당뇨황반부종이 있는 안구의 유리체강 내 혈관내피성장인자 농도가 높다는 결과가 여러 연구를 통해 밝혀져 있다.²⁸⁻³⁰ 특히 혈관내피성장인자에 대한 항원결합분절만으로 구성된 단일 클론 형태인 라니비주맙의 유리체강 내 주입

술이 최근 당뇨황반부종의 유용한 치료로 널리 사용되고 있다. 이는 당뇨망막병증에서 혈관 투과성과 신생혈관증식을 억제하고, 단기간에 황반부종의 감소에 기인한 해부학적 구조 개선과 유의한 시력 호전이 유지됨이 여러 임상연구를 통해 보고되었다.³¹⁻³³

당뇨황반부종에 있어 부종의 형태학적 분류는 빛간섭단층촬영기를 통해 3개의 주요 형태(미만성으로 망막이 두꺼워진 황반부종, 낭포황반부종, 장액성 망막박리가 동반된 황반부종)로 나눌 수 있다.⁴ 각 형태의 발생기전은 서로 다르다고 밝혀져 있는데, 망막 내 혈관의 허혈성 변화로 인한 삼출물이 뮐러세포(Müller cells)를 통한 흡수 장애로 인해 세포 외 공간 축적되면서 망막조직이 미만성으로 두꺼워지게 되며, 낭포황반부종은 뮐러세포의 액화괴사와 이에 동반된 염증매개체들의 작용으로 두 개의 망상층 내 낭포성 공간을 형성하며, 그리고 장액성 망막박리가 동반된 황반부종은 망막 외 경계막 손상과 삼투압의 증가로 인한 망막하 공간으로 삼출물 이동이 망막신경층의 장액성 박리를 일으킴이 주요 발생기전으로 알려져 있다.⁵⁻⁹ 당뇨황반부종의 형태학적 분류에 따른 서로 다른 치료반응과 효용성에 대한 많은 연구가 보고되고 있으며, 본 교실에서도 유리체강 내 베바시주맙(Avastin, Genetech Inc., San Francisco, CA, USA) 주입술이 미만성으로 망막이 두꺼워진 황반부종에서 낭포황반부종, 장액성 망막박리가 동반된 황반부종보다 효과적임을 보고한 바 있다.¹¹ 이는 본 연구의 결과를 뒷받침하는 소견이며, 항혈관내피성장인자가 망막 혈관의 과투과성을 감소시키는 주요한 역할을 하여 미만성으로 망막이 두꺼워진 경우 효과적으로 망막 부종을 감소시킨다고 설명할 수 있다.²⁸ 또한 전향적으로 분석한 55명의 당뇨황반부종 환자에서 유리체강 내 라니비주맙 주입술 후 12개월 추적 관찰 임상결과에서, 시력 회복과 망막구조의 호전은 세 군 모두에서 첫 1년 동안 유지되었으며 특히 미만성으로 망막이 두꺼워진 황반부종에서 더 적은 횡수의 주사에 좋은 반응을 보였다. 하지만 장액성 망막박리가 동반된 황반부종에서 중심와부근 망막구조는 치료 6개월 후 악화되었다. 또한 광수용체의 연속성 중단은 불량한 시력 예후와 연관성이 있었고 장액성 망막박리가 동반된 황반부종에서 더 빈번하게 발생하였다.²⁶ 이 대상자 중 32명을 36개월까지 연장 추적 관찰하여 후향적으로 분석한 본 연구 결과에서도 1군에서는 다른 두 군에 비해 유의하게 적은 횡수의 추가 주사로 12개월부터 36개월까지 시력과 해부학적 구조의 호전이 유지되었다. 그러나 다른 두 군에서는 36개월까지 유의한 호전이 유지되지 못했으며, 치료 후 24개월부터는 2군에서 1군보다 유의하게 낮은 시력 예후를 보였다. 당뇨황반부종 1군에서 보다 적은 주사횡수로 3년간 시력회복과 망막의 구

조직 회복을 유지했다는 점과 다른 두 군에서 유의한 호전을 유지하지 못했던 점을 고려할 때, 임상적 상황에서 당뇨황반부종의 형태학적 특징에 따라 재치료 기준을 조절하여 주사횟수를 줄이고 비용 효율성을 향상시킬 수 있는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다

본 연구의 황반부종 1군은 나머지 두 군보다 초기 최대 교정시력 값이 더 좋았으며 평균 주입술 횟수도 4.68회로 더 적었지만($p=0.048$) 각 군 간 환자의 초기 특성 값에는 유의한 차이가 없었다. 따라서 환자의 예후는 황반부종의 형태에 영향을 받았다고 간주할 수 있었다. 대조적으로 2군에서 시력은 12개월까지 유의하게 호전되었으나 24개월 후부터 다른 군에 비해 불량한 값을 보였다(Fig. 2). 이는 장기간 경과관찰 시 밀러세포의 괴사와 조직위축이 비가역적으로 진행하여 시력호전 및 망막구조의 회복이 감소하였을 것이라 생각한다. 3군 또한 12개월까지 다른 두 군에 비하여 예후가 불량하였고 36개월 관찰 시 유의한 호전을 보이지 못하였는데, 이는 망막 바깥경계막 이상과 망막색소상피 손상과 관련되어 있으므로 항혈관내피성장인자 치료에 잘 반응하지 않았음을 알 수 있었다.⁹

낭포황반부종의 경우 그 발생기전에서 혈관내피성장인자뿐만 아니라 TNF α , IL-1 β , Prostaglandin과 같은 다른 염증 매개체들이 작용한다고 알려져 있어,¹⁶⁻¹⁹ 만성적인 경과를 보이는 당뇨황반부종에서 스테로이드의 유리체강 내 주입술이 항염증 기전을 통해 혈관내피성장인자억제제 치료보다 효과 있었음이 보고되어 있다.³²⁻³⁶ 특히 텍사메타존 임플란트는 유리체강 내 삽입 후 수용성의 부신피질호르몬인 텍사메타존을 저용량으로 수개월 동안 서서히 방출하여 첫 2개월에 그 농도가 최대치에 이르고, 삽입 후 6개월까지 그 농도와 생화학적 활성이 유지된다고 알려져 있다.³⁷ 또한 최근 난치성 당뇨황반부종에서 텍사메타존 임플란트 사용이 시력 및 중심와두께의 회복에 효과가 있음을 보고한 연구들이 발표되었다.²²⁻²⁵ 이에 기반하여 본 연구에서는 12개월 이후에도 유리체강 내 라니비주맙 주입술에 호전되지 않는 황반부 낭포성 변화가 있는 경우 텍사메타존 임플란트 주입술을 시행하였다. 주입술을 시행 받은 군에서 시력과 중심와두께의 유의한 호전을 보이지 않았지만, 12개월부터 36개월까지 황반부 부피의 유의한 감소가 유지되었음을 미루어 볼 때, 텍사메타존 임플란트 주입술의 추가 치료가 낭포성 변화를 보이는 당뇨황반부종 환자군에서 황반부종의 완화에 제한적 효과가 있음을 알 수 있었다. 그러나 본 연구에서 텍사메타존 임플란트 주입술의 대상안이 6안으로 적었고, 그 치료효과를 당뇨황반부종의 형태학적 유형에 따라 비교하지 못한 한계점이 있어 추가 연구를 통한 치료효과에 대한 결과 제시가 필요하다 생각한다.

본 연구는 이전의 당뇨황반부종의 형태학적 특징에 따른 초기 유리체강 내 라니비주맙 치료 후 전향적인 12개월 경과관찰 연구를 확장하여 36개월까지의 장기간 예후를 분석하였다. 기존에 이루어진 당뇨황반부종의 형태학적 특징에 따른 연구는 항혈관내피성장인자 치료 후 12개월 이내의 단기임상결과로 제한점이 있었다. 본 연구에서 제시한 초기 형태학적 특징에 따른 36개월의 결과는 당뇨황반부종 환자를 치료하고 추적관찰함에 있어, 장기간의 예후를 예측하고 재치료 프로토콜을 설정하며 임상적 근거로 활용될 수 있음에 그 의의가 있다고 할 수 있다. 또한 유리체강 내 라니비주맙 치료에 불량한 장기예후를 보이는 형태의 당뇨황반부종의 경우 텍사메타존 임플란트 주입술의 추가 치료가 망막부종의 완화에 제한적 효과를 얻을 수 있음을 제시하였다. 그러나 피시험자 수가 충분하지 못했고, 각 군 내의 치료효과를 비교함에 있어 통계적 정규성이 검증되지 않은 점은 한계였다고 할 수 있다.

결론적으로 미만성으로 망막이 두꺼워진 황반부종에서는 시력 회복과 망막구조의 호전이 다른 두 군에 비해 적은 횟수의 유리체강 내 라니비주맙 주입술로 3년 동안 유지되었으며, 81.3%의 환자에서는 경과관찰 1년 이후 추가 라니비주맙 주입술이 필요하지 않았다. 장액성 망막박리가 동반된 황반부종 및 낭포황반부종 군에서는 초기 3회 라니비주맙 주입술 후 호전된 예후 유지를 위해 추가 치료와 임상적 경과관찰이 더 자주 필요할 것으로 생각되며, 특히 장기간 경과관찰 시 치료에 잘 반응하지 않는 낭포황반부종에서는 텍사메타존 임플란트 주입술의 추가가 황반부종의 완화에 제한적으로 도움이 될 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003;26:2653-64.
- 2) Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015;6:489-99.
- 3) Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, et al. Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004;49:470-90.
- 4) Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999;127:688-93.
- 5) Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, et al. General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2011;21 Suppl 6:S10-9.
- 6) Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC Jr. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984;28 Suppl:505-11.
- 7) Lim JH, Kim IH, Bae GH, et al. Analysis of optical coherence tomographic patterns and clinical courses in diabetic macular edema after treatment. *J Korean Ophthalmol Soc* 2014;55:222-9.
- 8) 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.
- 9) Shimura M, Yasuda K, Yasuda M, Nakazawa T. Visual outcome after intravitreal bevacizumab depends on the optical coherence tomographic patterns of patients with diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2013;33:740-7.
 - 10) Wu PC, Lai CH, Chen CL, Kuo CN. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macula edema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28:59-64.
 - 11) Kim M, Lee P, Kim Y, et al. Effect of intravitreal bevacizumab based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2011;226:138-44.
 - 12) Kim SH, Park JM. Comparison of intravitreal triamcinolone versus bevacizumab in bilateral diabetic macular edema by optical coherence tomography (OCT) patterns. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010; 51:210-9.
 - 13) Kim YG, Yu SY, Kwak HW. The effect of intravitreal triamcinolone acetonide injection according to the diabetic macular edema type. *J Korean Ophthalmol Soc* 2005;46:84-9.
 - 14) 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.
 - 15) Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015; 122:1375-94.
 - 16) Dong N, Xu B, Wang B, Chu L. Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy. *Mol Vis* 2013;19:1734-46.
 - 17) Sohn HJ, Han DH, Kim IT, et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2011;152:686-94.
 - 18) Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:73-9.
 - 19) Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One* 2009;4:e8158.
 - 20) Sarao V, Veritti D, Boscia F, Lanzetta P. Intravitreal steroids for the treatment of retinal diseases. *Scientific World Journal* 2014;2014: 989501.
 - 21) Felinski EA, Cox AE, Phillips BE, Antonetti DA. Glucocorticoids induce transactivation of tight junction genes occludin and claudin-5 in retinal endothelial cells via a novel cis-element. *Exp Eye Res* 2008;86:867-78.
 - 22) Lee SH, Kim SY, Park HS. Short-term results of dexamethasone intravitreal implant in patients with refractory diabetic macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1201-7.
 - 23) 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.
 - 24) 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.
 - 25) 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.
 - 26) Seo KH, Yu SY, Kim M, Kwak HW. Visual and morphologic outcomes of intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema based on optical coherence tomography patterns. *Retina* 2016;36: 588-95.
 - 27) Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14:223-32.
 - 28) Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997;46:1473-80.
 - 29) Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:70-7.
 - 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) 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.
 - 32) 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.
 - 33) 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.
 - 34) 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.
 - 35) Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008;145:854-61.
 - 36) 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.
 - 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.

= 국문초록 =

당뇨황반부종의 형태학적 분류에 따른 유리체강 내 라니비주맙 초기치료 후의 장기 임상결과

목적: 당뇨황반부종 환자에서 초기 유리체강 내 라니비주맙 주입술 후 시력 및 해부학적 구조 변화를 빛간섭단층촬영의 형태학적 분류에 따라 살펴보았다.

대상과 방법: 당뇨황반부종을 진단 받은 32명의 총 32안을 대상으로 빛간섭단층촬영의 형태학적 특징에 따라, 1군은 미만성으로 망막이 두꺼워진 황반부종, 2군은 낭포황반부종, 3군은 장액성 망막박리가 동반된 황반부종으로 분류하였다. 모든 환자는 첫 3달 동안 유리체강 내 0.5 mg 라니비주맙 주입술을 한 달 간격으로 3회 시행 받은 후 기준에 따라 라니비주맙 또는 덱사메타존 임플란트 주입술을 추가로 시행 받았다. 모든 환자는 36개월 이상의 경과관찰을 통해 유리체강 내 주입술 횟수, 최대교정시력, 중심와두께 및 황반부 부피의 변화를 분석하였다.

결과: 대상은 1군 16안(50%), 2군 6안(18.8%), 3군 10안(31.2%)으로 분류되었다. 3년간의 평균 주입술 횟수는 1군 4.68회, 2군 7.5회, 3군 7.6회로 세 군 간에 유의한 차이가 있었고($p=0.048$), 1군 13명(81.3%), 2군 2명(33.3%), 3군 5명(50%)에서 초기 3회 주입술 후 36개월까지 추가 주입술이 필요하지 않았다($p=0.045$). 36개월의 최대교정시력은 1군에서 초기값과 비교하여 유의한 호전이 있었으며($p=0.003$), 2군에서는 다른 두 군에 비해 유의하게 낮은 값을 보였다($p=0.023$). 추가 덱사메타존 임플란트 주입술을 시행 받은 6명의 환자에서 36개월의 최대교정시력은 12개월에 비해 유의한 호전이 없었으나 황반부 부피는 유의한 감소를 보였다.

결론: 당뇨황반부종에서 유리체강 내 라니비주맙 주입술 후 임상경과는 형태학적 유형에 따라 서로 다른 양상을 보였으며, 1군에서는 다른 두 군에 비해 적은 횟수의 추가 주입술로 36개월까지 시력과 해부학적 호전이 유지되었다. 황반부의 낭포성 변화가 지속되는 경우 덱사메타존 임플란트 주입술 후 시력의 유의한 호전은 없었으나 황반부종의 완화에 제한적 효과를 보임을 알 수 있었다.

〈대한안과학회지 2016;57(10):1604-1612〉