



치료 경험이 없는 당뇨황반부종에서 유리체내 덱사메타손삽입물- 베바시주맙 병합요법과 베바시주맙 단독 요법의 단기 치료 결과 비교

Short-term Results of Intravitreal Dexamethasone Implant Combined with Bevacizumab versus Intravitreal Bevacizumab for Treatment-naive Diabetic Macular Edema

이여진 · 강규동

Yeo Jin Lee, MD, Kui Dong Kang, MD, PhD

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

Purpose: To compare the visual and anatomical outcomes of intravitreal bevacizumab combined with the dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex[®]) and bevacizumab monotherapy in eyes with treatment-naive diabetic macular edema.

Methods: We retrospectively reviewed 41 eyes of 41 patients with diabetic macular edema who underwent either intravitreal bevacizumab (1.25 mg) (21 eyes, intravitreal bevacizumab [IVB] group) injection alone or simultaneous injection of bevacizumab (1.25 mg) and dexamethasone implant (0.7 mg) (20 eyes, intravitreal dexamethasone [IVD] group). Best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), intraocular pressure, and retreatment percentages were assessed 1, 3, and 6 months after injection.

Results: At 3 and 6 months, the IVD group showed a significant improvement in BCVA compared to the baseline. Only a slight improvement in BCVA was observed in the IVB group during the initial 3 months; however, significant improvement was evident at 6 months compared with the baseline. During the first 3 months, the IVD group showed significant improvement in CMT compared with the IVB group; at 1 month after the initial injection, the CMT was $264.39 \pm 54.95 \mu\text{m}$ for the IVD group versus $349.00 \pm 112.18 \mu\text{m}$ for the IVB group ($p = 0.011$). At 3 months, the CMT in the IVD group had improved significantly compared with that of the IVB group ($p < 0.001$). The average number of additional intravitreal injections during the 6-month follow-up was 0.45 and 1.15 for the IVD and IVB groups, respectively. In the IVD group, cortical (7%) and posterior subcapsular (15%) cataracts developed by two grades or more during follow-up in phakic eyes.

Conclusions: In patients with diabetic macular edema, simultaneous therapy combining a dexamethasone implant plus bevacizumab showed significant improvement in CMT during the initial 3 months and the combined treatment group had fewer additional intravitreal injections.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(12):1485-1492

Keywords: Bevacizumab, Dexamethasone implant, Diabetic macular edema

■ Received: 2020. 2. 24. ■ Revised: 2020. 5. 27.

■ Accepted: 2020. 11. 26.

■ Address reprint requests to **Kui Dong Kang, MD, PhD**
 Department of Ophthalmology, Incheon St. Mary's Hospital,
 College of Medicine, The Catholic University of Korea, #56
 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea
 Tel: 82-32-280-5110, Fax: 82-32-280-5118
 E-mail: kuidongkang@gmail.com

당뇨황반부종은 중등도 이상의 시력상실을 야기하는 가장 흔한 원인으로 이에 대한 치료와 치료 반응 지표에 관한 연구들이 활발하게 이루어져 왔다.¹ 당뇨황반부종 발생의 병태생리학적 기전은 자세히 밝혀져 있지 않으나 당뇨망막 병증에서 망막허혈이 발생하면 혈관내피성장인자(vascular

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2020 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.

endothelial growth factor, VEGF)와 여러 염증성 사이토카인 분비가 증가되며, 이는 혈액망막장벽의 손상과 혈관 투과성의 증가를 가져오게 되어 황반부로 간질액이 빠져나와 황반부종이 발생하게 된다.²

당뇨황반부종에 대한 최초의 치료는 황반부 레이저 치료로서 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)에서 중등도 시력손상의 위험을 반으로 줄일 수 있다고 보고하였으며,³ 이후에는 항혈관내피세포성장인자 및 스테로이드의 유리체강 내 주입술, 유리체절제술 등이 연구되어 왔다.

항혈관내피세포성장인자(anti-VEGF)인 베바시주맵(Avastin[®]; Genentech, South San Francisco, CA, USA), 라니비주맵(Lucentis[®], Genentech), 에플리버셉트(Eylea[®]; Regeneron, Tarrytown, NY, USA)의 유리체강 내 주입술이 당뇨황반부종에서 중심황반두께를 감소시키고 시력호전을 보인다는 결과가 여러 연구들에서 확인되었고,^{4,7} 현재 국내에서는 이상의 모든 약제들이 당뇨황반부종을 치료하는 데 활용되고 있다.

스테로이드의 유리체강 내 주입술은 스테로이드의 항염증 작용, 혈관내피세포생성인자 감소, 혈액망막장벽의 강화 효과로 인해 빠르고 효과적으로 당뇨황반부종을 치료할 수 있지만,⁸ 백내장, 안압상승 등의 부작용들을 동반한다고 보고된 바 있다.^{9,10} 또한 분말약제의 경우에는 약제 성상의 특성상 유리체강 내 주입술 시술 직후에 일시적인 시력저하 및 시야혼탁이 나타나게 된다.

최근 개발된 텍사메타손삽입물(Ozurdex[®]; Allergan, Irvine, CA, USA)은 유리체강 내에서 6개월가량에 걸쳐 서서히 방출되는 생분해성 삽입물로 Boyer et al¹⁰이 당뇨황반부종 환자를 대상으로 시행한 3년간의 무작위 대조연구에서 시력 향상, 부종 호전의 효과와 안정성을 보고한 후로 널리 사용되고 있다. 당뇨황반부종에서 유리체강 내 베바시주맵주입술과 비교하여 텍사메타손삽입물이 더 적은 치료 횟수와 더 나은 해부학적 호전을 보여준 연구들이 있으며,^{11,12} 여러 차례의 항혈관내피세포성장인자주입술 및 스테로이드주입술 등의 치료에도 호전이 없는 당뇨황반부종에서 텍사메타손삽입물 유리체강 내 주입술에 효과를 보인 연구들이 있다.^{13,14}

최근 국내에서는 유리체내 텍사메타손삽입물 주사 후 재발 시 베바시주맵을 주사하는 순차적 치료군과 베바시주맵 단독 치료군을 비교했을 때 순차 치료군이 더 적은 재발과 더 나은 해부학적 호전을 보인 연구도 있었다.¹⁵ 하지만 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 텍사메타손삽입물과 베바시주맵을 병합하여 주사한 군과 베바시주맵 약제를 단독으로 주사한 군을 비교, 연구한 보고는 아직까지 없어 이에

대한 효과와 안정성에 대해 보고하고자 한다.

대상과 방법

2017년 3월부터 2017년 12월까지 본원에서 황반부종을 동반한 당뇨망막병증으로 유리체내 텍사메타손삽입물과 베바시주맵을 병합하여 투약 받은 환자 또는 베바시주맵 단독으로 투약 받은 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 헬싱키선언을 준수하였으며 본원의 임상시험 심사위원회로부터 승인을 받았다(승인 번호: OIRB-신 20180907-012).

당뇨황반부종은 18세 이상의 1형 또는 2형 당뇨가 있으며, 경도에서 심한 비증식당뇨망막병증을 가진 환자에서 ETDRS에서 정의한 임상적으로 유의한 황반부종을 대상으로 하였고, 의무기록 분석을 통하여 이전에 유리체내 항혈관내피성장인자나 스테로이드를 주사하였거나 유리체절제술을 시행한 환자는 제외하여 치료 경험이 없는 환자만이 본 연구에 포함되었다. 형광안저촬영술에서 황반허혈이 관찰되는 환자는 제외하였으며 망막혈관폐쇄, 포도막염과 같은 황반부종을 일으킬 수 있는 안질환이 있거나, 망막전막, 유리체황반견인 등 중심황반두께에 영향을 줄 수 있는 안질환이 있는 경우, 녹내장이 있는 경우도 대상에서 제외하였다.

시술 전 모든 환자에서 최대교정시력, 안압검사, 세극등 현미경검사, 안저검사, 빛간섭단층촬영(DRI OCT triton; Topcon, Tokyo, Japan)을 시행하였다. 최대교정시력은 logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) 시력으로 전환하였으며 안압은 비접촉 안압계를 이용하였고, 세극등미경검사를 통해 백내장수술을 하지 않은 병합요법의 13안, 단독요법의 12안의 백내장의 진행 정도를 Lens Opacities Classification System III (LOCS III)을 사용하여 확인하였다.

환자는 점안마취 후 5% povidone iodine 용액으로 소독하였으며 개검기 착용 후 윤부에서 3.5 mm 떨어진 하이측 부위에 텍사메타손삽입물(0.7 mg)과 베바시주맵(1.25 mg)을 병합하여 또는 베바시주맵(1.25 mg) 단독으로 주입하였고, 주입술은 숙련된 한 명의 시술자(K.D.K)에 의해 시행되었다. 병합요법군에서는 베바시주맵 주사 직후 같은 사분면에 텍사메타손삽입물을 주입하였다. 술 후 1, 3, 6개월째 술 전과 같은 검사를 반복하여 최대교정시력과 중심황반두께의 변화를 관찰하였다. 또한 백내장 진행 여부와 안압 변화를 확인하였다. 본 연구 기관에서 지속적으로 사용하고 있는 기준에 의거하여 경과 관찰 중 2줄 이상의 시력저하와 함께 빛간섭단층촬영상 150 μm 이상의 중심황반두께

증가를 보이는 경우, 최소 3개월의 간격을 유지하며 단독요법군은 베바시주맙을, 병합요법군은 베바시주맙과 덱사메타손삽입물을 병합하여 재주사한 환자가 본 연구의 의무기록 분석 대상에 포함되었다. 통계적 분석은 IBM SPSS ver. 21.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였고 두 군 간의 비교에는 Mann-Whitney *U* test, Fisher's exact test를 시행하였으며, 각 군에서 초기값과 경과 관찰값의 비교에는 Wilcoxon signed rank test를 이용하였다. *p*-value는 0.05 미만인 경우를 통계학적 의의가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

연구 기간 동안 본원에서 당뇨황반부종으로 첫 치료를 받은 환자는 전체 65안으로 이 중에서 녹내장이 동반된 2안과 망막전막이 동반된 3안은 제외하였다. 병합요법을 시행 받은 환자는 26안, 단독요법을 시행 받은 환자는 34안이었으며, 그중 추적 소실된 환자 각각 1안, 3안은 제외하였다. 경과 관찰 기간 동안 시기에 맞추어 검사가 적절히 이루어지지 않았거나 재발 시 치료 기준에 맞지 않았던 5안, 10안도 각각의 군에서 제외하여 최종적으로 병합요법군 20안, 단독요법군 21안이 연구 대상으로 선정되었다.

덱사메타손삽입물과 베바시주맙 병합요법군(intravitreal dexamethasone [IVD]군)의 평균연령은 59.94 ± 13.91세, 성별은 남자 12명, 여자 8명이며 베바시주맙 단독요법군(intravitreal bevacizumab, IVB군)은 56.40 ± 12.79세, 남자 13명, 여자 8명이었다. 초기 최대교정시력은 IVD군이 0.65 ± 0.30 logMAR, IVB군이 0.60 ± 0.45 logMAR였으며, 중심황반두께는 각각 505.56 ± 138.85 μm, 461.20 ± 160.76 μm였다. 치료 전 안압은 IVD군이 14.72 ± 3.94 mmHg, IVB군이 13.85 ± 2.92 mmHg였다. 나이, 성별, HbA1C, 중심황반

두께, 최대교정시력, 안압에서 두 군 간 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 최대교정시력은 IVD군에서 3, 6개월째 통계적으로 유의한 시력호전을 보였고(각각 *p*=0.002, *p*=0.045), IVB 그룹에서는 첫 치료 후 3개월째까지는 유의한 시력의 변화가 나타나지 않았으며 6개월째에는 치료 전과 비교하여 유의한 시력호전을 보였다(*p*=0.048). 모든 시점에서 두 군 간 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

중심황반두께는 3개월까지는 IVD군이 IVB군보다 유의하게 감소하였다. IVD군에서 1개월째 중심황반두께는 264.39 ± 54.95 μm였고 IVB군에서는 349.00 ± 112.18 μm로 유의한 차이가 있었다(*p*=0.011). 3개월째에는 IVD군의 중심황반두께는 266.50 ± 63.95 μm였고 이는 IVB군의 389.85 ± 122.96 μm와 유의한 차이가 있었다(*p*<0.001). 즉, 중심황반두께는 두 군 간의 비교를 해보았을 때 1, 3개월째 IVD군이 유의하게 두께가 감소한 결과를 보였으며, 6개월째에는 유의한 차이가 없었다. 또한 중심황반두께의 변화량(central macular thickness difference)도 1, 3개월에서 병합요법이 단독요법보다 유의하게 감소한 결과를 보였다(*p*=0.004, *p*=0.002) (Table 2, Fig. 1).

안압은 IVD군에서 1개월째 유의하게 상승된 소견을 보였고, 그 이후 시점과 IVB군 모든 시점에서 치료 전과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았으며, 두 군 간 비교하였을 때도 유의한 차이는 없었다(Table 2). 6개월간의 추적 관찰 기간 동안 20 mmHg 이상의 안압상승을 보인 환자는 병합요법에서 4안(20%)으로 단독요법의 0안(0%)보다 많았다. 4안 모두에서 안압하강제(최소 1가지에서 최대 2가지)의 점안으로 충분히 안압 조절이 가능하였다. 6개월간 두 단계 이상 진행된 핵경화성 백내장은 병합요법, 단독요법이 각각 15%, 17%, 병합요법의 피질혼탁과 후낭혼탁 발생은 7%, 15%로 발생하여 발생되지 않은 단독요법에 비해 더 많았다(Table 3). 시술 후 추적 관찰하는 동안 망막박리, 유리체

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the study participants

Characteristic	IVD group	IVB group	<i>p</i> -value
Eyes	20	21	-
Age (years)	59.94 ± 13.91	56.40 ± 12.79	0.534*
Sex (male:female)	12:8	13:8	0.373 [†]
HbA1C	7.30 ± 0.97	7.17 ± 1.17	0.522*
Mean baseline BCVA (logMAR)	0.65 ± 0.30	0.60 ± 0.45	0.331*
Mean baseline CMT (μm)	505.56 ± 138.85	461.20 ± 160.76	0.186*
Mean baseline IOP (mmHg)	14.72 ± 3.94	13.85 ± 2.92	0.633*

Values are presented as mean ± standard deviation or number.

IVD group = combined therapy with intravitreal bevacizumab and intravitreal dexamethasone implant injection in diabetic macular edema; IVB group = intravitreal bevacizumab injections in diabetic macular edema; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; CMT = central macular thickness; IOP = intraocular pressure.

*Mann-Whitney *U* test; [†]Fisher's exact test.

Table 2. Mean changes of visual acuity, central macular thickness, intraocular pressure in the bevacizumab group and combination group

	IVD group		IVB group		p-value [†]
	Value	p-value*	Value	p-value*	
Best corrected visual acuity (logMAR)					
Baseline	0.65 ± 0.30	-	0.60 ± 0.45	-	0.331
1 month	0.52 ± 0.34	0.053	0.46 ± 0.24	0.072	0.633
3 months	0.39 ± 0.31	0.002	0.55 ± 0.47	0.512	0.346
6 months	0.50 ± 0.34	0.045	0.40 ± 0.31	0.048	0.346
Central macular thickness (μm)					
Baseline	505.56 ± 138.85	-	461.20 ± 160.76	-	0.186
1 month	264.39 ± 54.95	<0.001	349.00 ± 112.18	0.001	0.011
3 months	266.50 ± 63.95	<0.001	389.85 ± 122.96	0.014	<0.001
6 months	374.17 ± 154.21	0.020	387.90 ± 157.92	0.086	0.851
Central macular thickness difference (μm)					
1 month	-241.17 ± 164.02	-	-112.20 ± 190.12	-	0.004
3 months	-239.06 ± 170.28	-	-71.35 ± 110.18	-	0.002
6 months	-141.39 ± 210.26	-	-93.30 ± 201.26	-	0.443
Intraocular pressure (mmHg)					
Baseline	14.72 ± 3.94	-	13.85 ± 2.92	-	0.633
1 month	16.83 ± 3.94	0.019	14.75 ± 2.95	0.146	0.186
3 months	15.61 ± 3.58	0.143	14.75 ± 3.61	0.176	0.593
6 months	14.94 ± 3.72	0.355	14.50 ± 3.00	0.240	0.942

Values are presented as mean ± standard deviation.

IVB group = intravitreal bevacizumab injections in diabetic macular edema; IVD group = combined therapy with intravitreal bevacizumab and intravitreal dexamethasone implant injection in diabetic macular edema.

*Wilcoxon signed rank test vs. baseline; †Mann-Whitney U test.

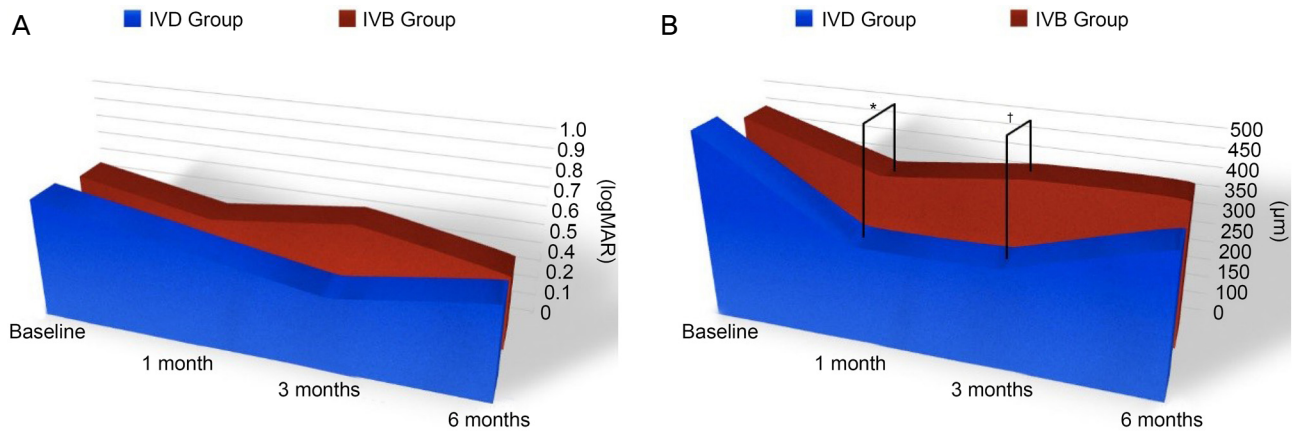


Figure 1. Changes in parameters of groups after injection. (A) Best-corrected visual acuity (BCVA, logarithm of minimal angle of resolution [logMAR]). At 3 and 6 months, BCVA showed significant improvements in the intravitreal dexamethasone (IVD) group compared to the baseline. BCVA in intravitreal bevacizumab (IVB) group at 6 months was significantly improved compared to baseline. (B) Central macular thickness (CMT, μm). There was a significant improvement in CMT in IVD group compared to IVB group at 1 and 3 months. IVB group = intravitreal bevacizumab injections in diabetic macular edema; IVD group = combined therapy with intravitreal bevacizumab and intravitreal dexamethasone implant injection in diabetic macular edema (*p < 0.05; †p < 0.01 by Mann whitney U test).

출혈, 안내염 등의 안구내 합병증과 전신적 합병증은 발생하지 않았으며, 연구 기간 중 백내장, 망막수술을 시행 받은 경우는 없었다. 재주사는 병합요법군에서 6개월째 9안,

단독요법군에서 3개월째 17안, 6개월째 6안에서 시행하였으며 6개월간 평균 재주사 횟수는 IVD군이 0.45회(22%), IVB군이 1.1회(55%)로 병합요법군이 더 적었다.

Table 3. Cataract development by 2 grades or more for 6 months in phakic eyes

	Cortical	NS	PSC
IVD group (n = 13)	1 (7)	2 (15)	2 (15)
IVB group (n = 12)	0	2 (17)	0

Values are presented as number (%).

NS = nuclear sclerosis; PSC = posterior subcapsular; IVD group = combined therapy with intravitreal bevacizumab and intravitreal dexamethasone implant injection in diabetic macular edema; IVB group = intravitreal bevacizumab injections in diabetic macular edema.

고찰

저자들은 본 연구를 통해 당뇨황반부종 환자에서 유리체강내 텍사메타손삽입물과 베바시주맙의 병합요법과 베바시주맙 단독요법 간에 연구 기간인 6개월 동안 시력의 차이는 없었으나 병합요법군의 경우 단독요법군과 비교 시 주사 후 3개월째까지 중심황반두께의 유의한 감소가 나타남을 알 수 있었다. 또한 병합요법군에서는 단독요법과 비교하였을 때 전체 주사의 횟수가 감소됨을 알 수 있었고 병합요법군에서는 시력, 중심황반두께의 호전 소견이 6개월 이상 유의하게 지속되었으나 단독요법군에서는 6개월째에는 초기 중심황반두께와 비교하였을 때 유의하지 않음을 확인할 수 있었다.

스테로이드 안구내 주사로는 주로 트리암시놀론과 텍사메타손이 사용되고 있다.^{16,17} 텍사메타손은 트리암시놀론에 비하여 우수한 항염증 효과를 가지나 반감기가 5.5시간으로 짧아 이를 극복하기 위해 텍사메타손이 6개월간 서서히 방출되는 오저텍스가 개발되었으며, 첫 6주간은 유리체강내 텍사메타손 농도가 고농도를, 이후 6개월간은 저농도를 유지하게 된다.^{18,19} 오저텍스는 유리체강 내 트리암시놀론 주입술에 비해 부작용이 적고 더 오랜 기간 작용하며, 망막정맥폐쇄와 당뇨에 의한 황반부종, 비감염성 후부 포도막염의 치료에 이용되고 있다.¹⁰ 특히 당뇨황반부종에서 오저텍스 자체의 치료 효과¹⁰와 베바시주맙과 비교한 오저텍스의 효용성은 연구자들에 의하여 보고된 바 있으며,^{11,12} 베바시주맙 및 트리암시놀론의 유리체내 주사요법으로도 치료가 안되는 난치성 당뇨황반부종에서 오저텍스의 효과도 보고된 바 있다.^{13,14}

텍사메타손삽입물의 최대 효과는 주사 후 1달에서 3달 정도까지 지속되며,¹⁹ Pacella et al²⁰는 4개월 정도 유의한 효과를 보인다고 하였고, 최근 한 연구에서는 유리체내 텍사메타손삽입물의 주사 간격을 4.6 ± 0.5 개월이라고 보고하였다.²¹ 따라서 본 연구에서도 3개월까지는 황반부종의 감소를 보이다 이후 다시 부종이 증가하였고 오저텍스의 효과가 4개월 정도 지속된다는 기존 연구와 부합하는 결과를 보였다.

스테로이드는 항혈관내피세포생성인자를 감소시킬 뿐만 아니라 염증성 사이토카인의 감소와 항염증 작용이 추가로 있어 염증 세포의 이동을 막아 혈관 투과성을 줄이며, 부종을 발생시키는 요인들을 복합적으로 조절하여 부종을 감소시키는 효과를 가져온다.^{16,17,22} 이렇게 서로 다른 기전으로 망막부종을 줄이는 베바시주맙과 스테로이드를 병합하여 치료한 연구로는 Ahmadieh et al²³과 Jin et al²⁴가 보고한 당뇨황반부종에서 베바시주맙과 트리암시놀론을 병합하여 주사한 군이 베바시주맙만 주사했을 때와 비교하여 각각 1개월째, 3개월째 시력, 중심망막두께가 더 호전되었으나 그 후 경과 관찰에서 추가적인 효과는 관찰되지 않았다는 연구들이 있다. 하지만 최근에 개발된 텍사메타손삽입물에 대해서는 베바시주맙과 병합하여 주입한 군과 베바시주맙만 단독으로 주입한 군을 비교하는 연구는 지금까지 보고된 바 없었다. 본 연구에서는 당뇨황반부종이 있는 환자에서 3개월까지는 베바시주맙과 텍사메타손삽입물 병합요법이 베바시주맙 단독요법에 비해 중심황반두께의 값이 유의하게 감소하였으며 6개월째에는 통계학적인 차이를 보이지는 않았다.

시력 결과는 병합요법에서 3개월째, 6개월째 주사 전에 비해 유의하게 시력호전을 보였고, 단독요법군에서는 6개월째만 유의하게 시력호전을 보였으며, 양 군을 비교하였을 때 통계적으로 차이는 없었지만 3개월째는 병합요법군이, 6개월째는 단독요법군의 시력호전이 더 있었다. 하지만 본 연구에서 병합요법군에서는 6개월째 9안에서, 단독요법군에서는 3개월째 17안, 6개월째 6안에서 재주사를 시행하였기 때문에, 3개월째 단독요법군에서만 시행된 재주사에 의해 6개월째의 결과가 이에 영향을 받아 시력이 호전되었거나 황반부종이 감소했을 수 있어 병합요법과의 비교에 제한이 생긴다.

또한 황반부종이 만성화됨에 따라 주사가 반복적으로 필요한 환자들에게 6개월간 평균 재주사 횟수가 병합요법군에서 0.45회(55%), 단독요법군에서 1.1회(22%)로 병합요법군이 더 적었다는 것은 큰 의미가 있다. 환자의 주사 횟수에 대한 부담이 줄어들 뿐만 아니라, 순응도가 좋지 않은 환자의 예후에도 긍정적인 영향을 미친다. 또한 초기부터

부종 및 염증 조절을 강력하게 하여 재발을 줄이는 것이 반복적인 재주사로 발생할 수 있는 합병증을 감소시킬 것으로 생각된다.

본 연구는 후향적인 연구로 Table 2에서 알 수 있듯이 통계학적인 유의성은 없었으나 병합요법군이 단독요법군에 비해 CMT가 더 높고 시력이 더 좋지 않은 경향이 있었다. 하지만 baseline의 CMT가 큰 환자군에서의 치료 후 CMT의 감소폭이 더 클 수 있다는 기존의 보고를 고려해보면 이러한 점이 본 연구의 결과에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 이러한 자료를 통해서 초기 황반부종이 심한 환자군이 주로 병합요법의 대상이 되었다는 것을 간접적으로 알 수 있다. 이것은 본 연구가 후향적인 연구였기에 나타나는 한계점으로 생각된다.

유리체강 내 스테로이드주입술의 부작용으로는 안압상승, 백내장 등이 흔한 합병증이 보고되어왔으며, 유리체출혈, 안내염, 망막박리 등도 아주 드물게 보고되었다.^{10,25} 오저텍스의 경우 3년 연구에서 10 mmHg 이상의 안압상승은 15.6%이고 주사횟수에 비례하여 안압상승이 누적되지 않는다고 보고된 바 있으며,²⁶ 대부분 안압하강 약물로 조절이 잘 된다고 알려져 왔다.^{10,27} 본 논문에서도 20 mmHg 이상의 안압상승을 보인 환자는 병합요법의 4인(20%)으로 단독요법의 0인(0%)보다 많았지만 상승된 모든 경우에 안압하강 약물로 조절이 잘 되었다.

백내장의 발생은 연구마다 1.6%에서 23%까지 다양하게 보고되었는데^{14,28,29} 이는 핵, 피질, 후낭하 혼탁을 정량적으로 분석하는 도구가 아직 제한적이고 정립되어 있지 않기 때문으로 생각된다. 본 연구에서는 LOCS III 분류를 이용하였고 6개월간 두 단계 이상 진행된 핵경화성 백내장은 두 군이 비슷하였지만 피질혼탁과 후낭혼탁은 병합요법에서 더 많이 발생하였다. 하지만 이는 정량적이지 못하며, 주관적이라는 한계가 있어 정확한 발생 빈도에 대해서는 앞으로 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 백내장 발생으로 인해 시력예후 결과 분석에도 영향을 미칠 수 있다는 제한점도 있다.

결론적으로 당뇨황반부종에서 유리체강 내 텍사메타손 삽입물과 베바시주맙 병합요법은 베바시주맙 단독요법과 비교하여 6개월간 최대교정시력은 차이가 없었으며, 중심황반두께는 단독요법의 재주사를 시행하기 전인 1, 3개월에서 병합요법이 더 감소하였다. 또한 병합요법에서 재주사의 빈도가 감소하였다. 따라서 환자들에게 주사 빈도에 대한 부담을 줄여줄 수 있을 것으로 예상된다. 하지만 본 연구는 전체 대상자 수가 41명으로 적고, 6개월이라는 짧은 관찰 기간으로 장기간의 치료 효과와 합병증을 비교하는 데 제한점이 있어, 앞으로 전향적인 대규모의 장기 연구

가 필요할 것으로 보인다. 그럼에도 텍사메타손삽입물과 베바시주맙이라는 다른 기전으로 작용하는 두 약물을 병합한 치료 효과와 베바시주맙 단독 치료 효과를 비교한 첫 연구라는 점에서 본 연구의 의의가 있으며, 추후 텍사메타손 삽입물 단독 치료와도 비교하여 환자들의 비용 부담이나 삶의 질, 시력개선에 어떤 치료가 가장 우선될 것인지 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64.
- 2) Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14:223-32.
- 3) 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.
- 4) Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010;117:1078-86.e2.
- 5) Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.
- 6) Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:2247-54.
- 7) Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016;123:1351-9.
- 8) 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.
- 9) Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111:218-24; discussion 224-5.
- 10) 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. *Ophthalmology* 2014;121:1904-14.
- 11) Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014;121:2473-81.
- 12) He Y, Ren XJ, Hu BJ, et al. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol* 2018;18:121.
- 13) 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.

- 14) 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.
- 15) Park DG, Ryu GH, Min SG. Comparison of dexamethasone implant followed by bevacizumab versus bevacizumab monotherapy for diabetic macular edema. *J Retin* 2019;4:84-92.
- 16) Sohn HJ, Han DH, Lee DY, Nam DH. Changes in aqueous cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2014;92:e217-24.
- 17) Renfro L, Snow JS. Ocular effects of topical and systemic steroids. *Dermatol Clin* 1992;10:505-12.
- 18) Edelman JL. Differentiating intraocular glucocorticoids. *Ophthalmologica* 2010;224 Suppl 1:25-30.
- 19) 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.
- 20) Pacella E, Vestri AR, Muscella R, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1423-8.
- 21) Zandi S, Lereuil T, Freiberg F, et al. Long-term intravitreal dexamethasone treatment in eyes with pretreated chronic diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017;33:620-8.
- 22) 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.
- 23) Ahmadi H, Ramezani A, Shoeibi N, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:483-9.
- 24) Jin E, Luo L, Bai Y, Zhao M. Comparative effectiveness of intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone acetonide for treatment of diabetic macular edema. *Ann Pharmacother* 2015;49:387-97.
- 25) Jonas JB, Spandau UH, Schlichtenbrede F. Short-term complications of intravitreal injections of triamcinolone and bevacizumab. *Eye (Lond)* 2008;22:590-1.
- 26) Maturi RK, Pollack A, Uy HS, et al. Intraocular pressure in patients with diabetic macular edema treated with dexamethasone intravitreal implant in the 3-year MEAD study. *Retina* 2016;36:1143-52.
- 27) Ozkok A, Saleh OA, Sigford DK, et al. THE OMAR STUDY: Comparison of ozurdex and triamcinolone acetonide for refractory cystoid macular edema in retinal vein occlusion. *Retina* 2015;35:1393-400.
- 28) Călugăru D, Călugăru M. Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in Chinese patients: randomized, sham-controlled, multicenter study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256:1209-10.
- 29) Bansal P, Gupta V, Gupta A, et al. Efficacy of ozurdex implant in recalcitrant diabetic macular edema--a single-center experience. *Int Ophthalmol* 2016;36:207-16.

= 국문초록 =

치료 경험이 없는 당뇨황반부종에서 유리체내 텍사메타손삽입물- 베바시주맙 병합요법과 베바시주맙 단독 요법의 단기 치료 결과 비교

목적: 치료 경험이 없는 당뇨황반부종에서 유리체강내 베바시주맙과 텍사메타손삽입물(Ozurdex®) 병합주사요법과 베바시주맙 단독 주사요법에 대한 치료 효과를 비교하였다.

대상과 방법: 당뇨황반부종이 있는 환자 41명 41안의 의무기록을 후향적으로 분석하였으며 이 중 20안은 베바시주맙 단독요법을 시행 받았고 21안은 텍사메타손삽입물과 베바시주맙 병합요법을 시행 받았다. 시술 전과 시술 후 1, 3, 6개월의 최대교정시력, 중심황반두께, 안압, 재치료 빈도를 비교 분석하였다.

결과: 병합요법군에서는 주사 후 3개월, 6개월째 최대교정시력이 유의하게 상승되었다. 단독요법군에서는 3개월까지는 유의한 값을 보이지 않았으나 6개월째에는 치료 전과 비교하여 유의한 시력호전이 관찰되었다. 중심황반두께는 3개월까지는 병합요법군이 단독요법군보다 유의하게 감소하였다. 병합요법군에서 1개월째 중심황반두께는 $264.39 \pm 54.95 \mu\text{m}$ 였고 단독요법군에서는 $349.00 \pm 112.18 \mu\text{m}$ 로 유의한 차이가 있었다($p=0.011$). 병합요법군에서 3개월째의 중심황반두께 역시 단독요법군과 비교하였을 때 유의한 차이가 있었으나($p<0.001$), 6개월에는 두 군 간 차이가 없었다. 6개월간 평균 재주사 횟수는 병합요법군이 0.45회, 단독요법군이 1.15회였다. 병합요법군에서 6개월간 두 단계 이상 진행된 피질혼탁과 후낭혼탁성 백내장 발생은 7%, 15%였다.

결론: 당뇨황반부종에서 베바시주맙과 텍사메타손삽입물의 병합요법은 베바시주맙 단독요법과 비교하여 첫 3개월 동안 중심황반두께의 감소 효과가 있었고 재주사의 빈도를 감소시켰다.

<대한안과학회지 2020;61(12):1485-1492>

이여진 / Yeo Jin Lee

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 안과학교실
Department of Ophthalmology, Incheon
St. Mary's Hospital, College of Medicine,
The Catholic University of Korea

