당뇨황반부종에서 덱사메타손 삼입물과 베바시주맙 순차 치료와 베바시주맙 단독 치료의 비교

Comparison of Dexamethasone Implant Followed by Bevacizumab versus Bevacizumab Monotherapy for Diabetic Macular Edema

박동근, 류가형, 사공민

Dong-Geun Park, Gahyung Ryu, Min Sagong

영남대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: To compare the efficacy of initial single intravitreal dexamethasone implantation followed by bevacizumab compared with bevacizumab monotherapy for diabetic macular edema (DME).

Methods: Twenty-eight patients with DME who were followed for at least 6 months were divided into two groups: bevacizumab monotherapy (BVZ group, 15 eyes) and intravitreal dexamethasone implantation followed by bevacizumab (DEX group, 13 eyes). The BVZ group underwent pro re nata (PRN) injections of intravitreal bevacizumab, while the DEX group underwent initial single intravitreal dexamethasone implantation followed by bevacizumab PRN injection. Outcome measures included visual acuity (logarithm of the minimal angle of resolution, logMAR) and anatomical changes on optical coherence tomography.

Results: Mean best-corrected visual acuity (BCVA) was significantly improved in both groups, but there was no significant difference in BCVA between the two groups during the follow-up period. Mean central macular thickness was also significantly decreased in both groups, and was thinner in the DEX group ($p < 0.001$ at 1 month, $p = 0.020$ at 5 months, $p = 0.046$ at 6 months). The overall average number of injections during the follow-up period was significantly lower in the DEX group (2.60 ± 0.84 vs. 3.87 ± 1.18 , $p = 0.008$). At 1 month, the rate of complete absorption of macular edema was significantly higher in the DEX group ($p = 0.028$). The rate of cataract-related adverse events in phakic eyes was 0.0% in both groups, and there was no significant difference between groups in the rate of increased intraocular pressure (IOP), both of which were controlled by medical treatment.

Conclusions: Initial single intravitreal dexamethasone implantation followed by bevacizumab PRN injection in DME showed better anatomical improvement with less recurrence on short-term follow-up than treatment with bevacizumab PRN monotherapy.

Keywords: Bevacizumab; Dexamethasone

Address reprint requests to Min Sagong, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Yeungnam University Hospital, #170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea
Tel: 82-53-620-3443, Fax: 82-53-626-5936
E-mail: msagong@ynu.ac.kr

Received: 2019. 9. 24

Revised: 2019. 9. 27

Accepted: 2019. 9. 27

서론

당뇨망막병증은 전 세계적으로 실명의 가장 흔한 원인 중 하나로, 시력저하를 일으키는 주된 원인은 당뇨망막병증 환자의 약 20% 정도에서 발생하는 황반부종으로 알려져 있다[1]. 당뇨황반부종은 당뇨망막병증이 진행되면서 망막허혈이 심해지고, 혈관내피성장인자가 증가하게 되어 발생한다. 이러한 혈관내피성장인자의 증가는 혈액망막장벽을 손상시켜 비정상적으로 혈관의 투과성을 항진시키고 세포 간질액의 증가를 유발하여 망막 부종을 유발한다[2].

Michaelides et al. [3]이 당뇨황반부종에서 항혈관내피성장인자인 베바시주맙(bevacizumab; Avastin®, Genentech Inc., San Francisco, CA, USA)의 효용성을 보고한 이후 당뇨황반부종의 치료로 유리체내 항혈관내피성장인자 주사가 사용되기 시작했다. 이후 Nguyen et al. [4]이 라니비주맙(ranibizumab; Lucentis®, Genentech Inc.)을 이용하여 베바시주맙을 사용했을 때 발생할 수 있는 전신 위험을 줄이면서 효과적으로 당뇨황반부종을 줄일 수 있다고 하였고, Korobelnik et al. [5]은 애플리버셉트(afibercept; Eylea®, Regeneron, Tarrytown, NY, USA)를 이용하여 기존 다른 항혈관내피성장인자에 비해 주사 횟수를 줄이면서도 효과적인 치료가 가능하다고 보고하였다. 이러한 유리체내 항혈관내피성장인자를 이용한 연구들은 초기 연속적인 주사를 시행하는 시기에 대부분의 시력 회복이 이루어지는 양상을 보여주었다[3-6].

당뇨황반부종의 치료에는 이러한 유리체내 항혈관내피성장인자 주사 외에도 유리체내 스테로이드 치료가 이용되고 있다. 당뇨황반부종을 일으키는 원인은 혈관내피성장인자의 증가뿐만 아니라 여러 종류의 염증성 사이토카인이 관여하고 것으로 알려져 있으며[7], 유리체내 항혈관내피성장인자에 반응하지 않는 당뇨황반부종은 혈관내피성장인자를 포함한 다른 사이토카인도 효과적으로 조절할 수 있는 유리체내 스테로이드 주사를 통해 효과를 볼 수 있다고 알려져 있다[8,9]. Boyer et al. [10]이 당뇨황반부종에서 유리체내 텍사메타손 삽입물(Ozurdex®, Allergan Inc., Irvine, CA, USA)의 효용성과 안정성에 대해 보고한 이후 유리체내 텍사메타손 삽입물 주사는 눈 속에서 최대 6개월까지 효과를 기대할 수 있어 널리 사용되고 있다[11].

당뇨황반부종의 치료에 있어 초기 적극적 치료는 시력 회복에 있어서 중요하지만 실제 임상에서 당뇨황반부종 환자들의 경우 치료에 대한 순응도가 다른 질환에 비해서 떨어지기 때문에 유리체내 항혈관내피성장인자를 통한 초기 적극적인 치료가 어려운 실정이다[12]. 이에 본 연구에서는 당뇨황반부종 환자에서 첫 치료로서 비교적 장기간 효과가 지속되는 유리체내 텍사메타손 삽입물 주사한 후 필요에 따라 베바시주맙 주사를 시행했을 때와 처음부터 유리체내 베바시주맙 주사를 시행하였을 때의 치료 효과를 비교해 보고자 하였다.

대상과 방법

2018년 3월부터 2019년 3월까지 당뇨황반부종으로 진단받고 첫 치료로 유리체내 베바시주맙 또는 유리체내 텍사메타손 삽입물을 주사한 후 필요에 따라 유리체내 베바시주맙 주사를 시행한 28안을 대상으로 주사 후 6개월 동안의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 첫 치료로 유리체내 베바시주맙 주입술을 시행한 15안은 베바시주맙군으로 정의하였고 유리체내 텍사메타손 삽입물 주사를 시행한 13안은 텍사메타손군으로 정의하였다. 당뇨황반부종을 제외한 황반부 병변이 있는 환자와 시신경 유두 함몰비가 0.8 이상인 경우, 이전에 유리체내 항혈관내피성장인자나 스테로이드를 주사하였거나 유리체절제술이나 레이저 광응고술을 시행한 환자는 연구에서 제외하였다. 본 연구는 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며 영남대학교병원 임상연구윤리위원회(Institutional review board, IRB)의 승인을 얻었다(IRB approval number: IRB-2019-09-054).

두 군 모두 첫 치료 후 6개월까지 매달 경과 관찰하였고 각 경과 관찰마다 최대교정시력, 세극등현미경검사, 안저검사, 안압검사, 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(spectral domain optical coherence tomography, Spectralis OCT; Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany)을 포함한 검사들을 시행하였다. 최대교정시력은 스넬렌 시력을 로그마시력(logarithm of the minimal angle of resolution, LogMAR)으로 변환하여 통계 분석을 시행하였고, 중심황반두께(central macular thickness)는 장비의 자동화 프로그램(Heidelberg Eye, version 1.7.0.0; Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany)을 이용해 중심와 직경 1 mm의 망막두께를 측정하였다. 광수용체의 상태를 평가하기 위해

Table 1. Baseline characteristics of the both groups

Characteristic	BVZ group (n = 15)	DEX group (n = 13)	p-value
Age (years)	59.80 ± 9.09	66.40 ± 7.93	0.106*
Sex (M:F)	9:6	9:4	0.801†
Initial CMT	424.20 ± 103.25	435.60 ± 71.71	0.405*
Initial BCVA (logMAR)	0.38 ± 0.17	0.41 ± 0.24	0.572*
Diabetic mellitus duration (months)	132.80 ± 58.51	91.20 ± 48.39	0.055*
Hypertension	3 (20.0)	4 (30.7)	0.378†
Pseudophakic eye	2 (13.3)	0	0.500†

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). BVZ = intravitreal bevacizumab injection; DEX = intravitreal dexamethasone implant injection; M:F = male:female; CMT = central macular thickness; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution.

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

중심와를 통과하는 수평 단면 이미지에서 중심와 주위 직경 2 mm 영역의 외경계막, 타원체구역, 그리고 원뿔외측분절경계에 해당하는 고반사영역을 평가하여 손상 및 회복 여부를 판단하였다. 빛간섭단층촬영 스캔 영역 내에 망막내액과 망막하액이 관찰되지 않는 경우 당뇨황반부종이 완전히 흡수된 것으로 정의하였다.

재치료에 대해서는 텍사메타손군의 경우 첫 주사 후 중심황반두께가 가장 감소했을 때보다 100 μm 이상 증가를 보이면서 1줄 이상 시력 감소를 동반한 경우에 재발로 간주하고 유리체 내 베바시주맵 주사를 시행하였는데 최소 3개월 간격을 유지하였다. 두 군 모두에서 경과 관찰 중 베바시주맵 재치료는 이전

주사 후 중심황반두께가 가장 감소했을 때보다 50 μm 이상 증가를 보이면서 1줄 이상 시력 감소를 동반한 경우 시행하였다.

데이터의 통계 분석에는 IBM SPSS ver. 21.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 소프트웨어를 이용하였다. 두 군 간의 비교에는 Mann Whitney *U* test와 Fisher's exact test를 시행하였고, 각 군내에서 초진시와 각 경과 관찰시점 간의 통계적 비교를 위해서는 Wilcoxon signed rank test를 이용하였다. 두 군 사이의 광수용체의 회복 정도는 Kaplan-Meier 생존분석을 이용하여 비교하였다. *p*값은 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

Table 2. The changes of best corrected visual acuity in the bevacizumab group and dexamethasone group

	Baseline	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	6 months
BVZ	0.38 $\pm$ 0.17	0.26 $\pm$ 0.19	0.24 $\pm$ 0.12	0.31 $\pm$ 0.19	0.29 $\pm$ 0.20	0.26 $\pm$ 0.12	0.34 $\pm$ 0.19
<i>p</i> -value*	-	0.014	0.019	0.307	0.091	0.027	0.513
DEX	0.41 $\pm$ 0.24	0.29 $\pm$ 0.08	0.25 $\pm$ 0.10	0.31 $\pm$ 0.18	0.35 $\pm$ 0.25	0.28 $\pm$ 0.19	0.20 $\pm$ 0.17
<i>p</i> -value*	-	0.049	0.011	0.185	0.417	0.032	0.008
<i>p</i> -value†	0.572	0.608	0.915	1.000	0.157	0.746	0.052

Mean change in best-corrected visual acuity (BCVA) from baseline during the follow-up period. There were no significant differences between groups at each visit. Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

BVZ = bevacizumab group; DEX = dexamethasone implant group.

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

Figure 1. Mean change in best-corrected visual acuity (BCVA) from baseline during the follow-up period. BCVA improved significantly from baseline in the bevacizumab group at 1, 2, and 5 months, and at 1, 2, 5, and 6 months in the dexamethasone group. There were no significant differences between groups at each visit.

결과

베바시주맙군의 평균 나이는 59.80 ± 9.09 세였고, 9명이 남자, 6명이 여자였다. 텍사메타손군의 경우 평균 나이는 66.40 ± 7.93 세였고, 9명이 남자, 4명이 여자였다. 초진 시 중심황반두께는 베바시주맙군에서 $424.20 \pm 103.25 \mu\text{m}$ 였고, 텍사메타손군에서 $435.60 \pm 71.71 \mu\text{m}$ 였으며, 평균 최대교정시력은 베바시주맙군이 $0.38 \pm 0.17 \log\text{MAR}$ 였고 텍사메타손군이 $0.41 \pm 0.24 \log\text{MAR}$ 였다. 당뇨 유병기간은 베바시주맙군은 132.80 ± 58.51 개월이었고 텍사메타손군은 91.20 ± 48.39 개월이었다. 두 군 간 나이, 성별, 중심황반두께, 평균 최대교정시력, 당뇨 유병기간, 고혈압 유병률, 위수정제안 비율에 있어 유의한 차이가 없었다(Table 1).

첫 치료 이후 각 군에서 최대교정시력은 1개월 및 2개월까지 모두 유의한 시력 호전을 보였다($p = 0.014$, $p = 0.019$, 베바시주맙군; $p = 0.049$, $p = 0.011$, 텍사메타손군). 이후 두 군 모두 평균 최대교정시력의 감소를 보였으나 재치료를 시행하면서 첫 주사 후 6개월째 텍사메타손군에서만 유의한 시력 호전을 유지하였다($p = 0.008$). 하지만 두 군 간 각 경과 관찰시점의 평균 최대교정시력은 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2, Fig. 1).

첫 치료를 시행한 후 각 군의 평균 중심황반두께는 베바시주맙군에서 첫 주사 후 5개월째를 제외하고 모든 시점에서 유의한 두께 감소를 보였고, 텍사메타손군은 첫 주사 후 4개월째를 제외하고 유의한 두께 감소를 보였다. 두 군 사이의 평균 중심황반두께를 비교했을 때 1, 5, 6개월째 경과 관찰에서 텍사메타손군이 유의하게 더 많은 감소를 보였다(Table 3, Fig. 2).

Table 3. The changes of central macular thickness in the bevacizumab group and dexamethasone group

	Baseline	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	6 months
BVZ	424.20 ± 103.25	356.07 ± 64.82	339.25 ± 76.06	347.67 ± 80.74	353.78 ± 81.51	396.67 ± 156.75	370.38 ± 102.19
<i>p</i> -value*	-	0.023	0.015	0.020	0.028	0.753	0.046
DEX	435.60 ± 71.71	271.00 ± 33.04	300.75 ± 60.89	354.60 ± 90.38	419.67 ± 173.41	281.33 ± 50.21	301.20 ± 45.76
<i>p</i> -value*	-	0.005	0.035	0.042	0.113	0.016	0.038
<i>p</i> -value†	0.405	<0.001	0.078	0.912	0.110	0.020	0.046

Mean change in CMT from baseline during the follow-up period. Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

CMT = central macular edema; BVZ = bevacizumab group; DEX = dexamethasone implant group.

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

Figure 2. Mean change in central macular edema (CMT) from baseline during the follow-up period. CMT decreased significantly at 1, 2, 3, 4, and 6 months in the bevacizumab group, and at 1, 2, 3, 5, and 6 months in the dexamethasone group. Mean CMT was thinner in the DEX group at 1, 5, and 6 months.

첫 주사 후 3개월째 광수용체의 회복 상태를 빛간섭단층촬영을 통해 외경계막, 타원체구역, 원뿔외측분절경계로 나누어 분석하였다. 각각의 회복률은 외경계막의 경우 베바시주맙군에서는 33.3% (5/15), 텍사메타손군에서는 61.5% (8/13)를 보였고, 타원체구역의 경우는 베바시주맙군에서 20.0% (3/15), 텍사메타손군에서 53.8% (7/13)를 보였다. 원뿔외측분절경계의 경우 베바시주맙군에서 13.3% (2/15), 텍사메타손군에서 38.4% (5/13)의 회복률을 보였다. 주사 후 12개월까지 외경계막, 타원체구역, 그리고 원뿔외측분절경계의 회복률은 두 군 사이의 유의한 차이는 없었으나, 텍사메타손군에서 더 많이 회복하는 경향을 보였다(각각 $p = 0.318$, $p = 0.183$, $p = 0.068$) (Fig. 3).

경과 관찰기간 동안 두 군 사이의 평균 주사 횟수는 베바시주맙군은 3.87 ± 1.18 회였고, 텍사메타손군은 2.60 ± 0.84 회로 두 군 사이에 유의한 차이가 있었다($p = 0.008$). 첫 주사 후 1개월째 경과 관찰에서 텍사메타손군이 유의하게 당뇨황반부종이 완전히 흡수된 비율이 높았고($p = 0.028$), 첫 치료 후 재치료하는 데 걸리는 시간도 텍사메타손군에서 더 길었다($p = 0.002$) (Table 4). 첫 치료 후 6개월간 첫 주사 후 재치료가 한 번이라도 필요했던 환자의 비율은 베바시주맙군은 100.0% (15/15)였고, 텍사메타손군은 76.9% (10/13)였다. 6개월의 추적 관찰기간 중 두 군 모두에서 백내장의 진행은 관찰되지 않았고, 텍사메타손군에서만 15.3% (2/13)에서 초진 시 안압보다 10 mmHg 이상 안압 상승이 관찰되었으나 안압하강제 점안으로 모두 조절이 가능하였다.

고찰

당뇨황반부종 환자에서 유리체내 텍사메타손 삽입물 주사 후 재발시 베바시주맙을 주사하는 순차적 치료군과 베바시주맙 단독 치료군을 비교했을 때 초기 시력 호전은 비슷했으나 6개월째에는 텍사메타손군에서만 초진시에 비해 유의한 시력 호전을 유지하였다. 텍사메타손군에서 첫 치료 후 2개월째까지 베

Table 4. Treatment frequency and response between groups

Characteristic	BVZ Group (n = 15)	DEX Group (n = 13)	p-value
Number of injections	3.87 ± 1.18	2.60 ± 0.84	0.008*
Dry-up rate (month[s])			
1	2 (13.3)	6 (46.1)	0.028†
3	4 (26.7)	2 (15.3)	0.895†
6	1 (6.7)	4 (30.7)	0.120†
Retreatment			
Retreatment after 1st injection within 6 months (%)	15 (100)	8 (61.5)	0.150‡
1st retreatment interval (months)	2.00 ± 1.41	4.40 ± 1.95	0.002*

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%). BVZ = intravitreal bevacizumab injection; DEX = intravitreal dexamethasone implant injection.

*Mann-Whitney *U* tests; †Fisher's exact test; ‡chi-square test.

Figure 3. Comparison of photoreceptor recovery rate between bevacizumab and dexamethasone (DEX) implant groups. DEX group showed a trend toward faster recovery of photoreceptor integrities. External limiting membrane (ELM) line recovery rate ($p = 0.318$, log-rank test) (A). Inner and outer segment (IS/OS) line recovery rate ($p = 0.183$, log-rank test) (B). Cone outer segment tips (COST) line recovery rate ($p = 0.068$, log-rank test) (C). There were no significant differences in photoreceptor recovery rate between two groups.

바시주맙군에 비해 유의한 황반부종의 감소를 보였고 6개월째에도 이러한 차이는 유지되었다. 특히 텍사메타손군에서 초기부터 광수용체 손상의 더 빠른 회복을 보였고, 재발이 더 적었으며, 긴 약제 작용 기간으로 재주사 횟수도 유의하게 적었다.

본 연구에서 두 군 모두 치료 후 초기 2개월까지는 초진 시보다 유의한 시력 호전을 보여주었으나 베바시주맙군에서는 재발에 대한 재치료에도 불구하고 시력 상승 폭이 제한적으로 나타나면서 시력이 점차 떨어지는 경향을 보인 반면 텍사메타손군에서는 재발에 대한 재주사 후 추가적 시력 상승을 보이면서 첫 주사 후 6개월째까지도 초진시보다 유의한 시력 호전을 유지하였다. 베바시주맙군의 제한적인 시력 회복은 이전 연구에서 유리체내 베바시주맙을 이용해 재발시 필요에 따라 재주사하였을 때 초기의 시력 상승 폭이 시간이 지남에 따라 점차 감소했다는 보고와 유사한 결과라고 하겠다[13]. 반면 텍사메타손군에서는 재발에 대한 주사 후 추가적인 시력 회복을 보였는데 이는 초기에 시행한 유리체내 텍사메타손 삽입물 주사가 베바시주맙에 비해 상대적으로 긴 시간 안정적으로 부종을 조절해 줌으로써 망막내 구조적 손상을 최소화했기 때문으로 생각된다. 여러 전향적 다기관 연구들에서 유리체내 항혈관내피성장인자 주사를 초기부터 매달 집중적으로 시행한 경우 부종의 안정적 감소와 함께 시력 상승이 지속적으로 이루어지는 것을 보고하였다. Nguyen et al. [4]은 유리체내 라니비주맙 주사를 24개월에 걸쳐서 매달 시행하였고, 초기 3회 연속하여 주사를 시행하였을 때 지속적으로 시력을 회복하고 부종이 감소하면서 최종 회복값의 절반 이상을 회복하였다고 하였다. 또한 Korobelnik et al. [5]는 유리체내 애플리버셉트 주사를 5회 연속 시행하였고, 이러한 연속 주사 이후 시력과 부종의 최종 회복값을 대부분 회복하였다. 따라서 유리체내 텍사메타손 삽입물 주사의 비교적 긴 작용시간이 이러한 유리체내 항혈관내피성장인자의 초기 연속 주사 효과를 어느 정도 대체할 수 있을 것으로 기대된다. Gillies et al. [14]은 BEVORDEX study를 통해 당뇨병반부종 환자에서 유리체내 베바시주맙 주사와 유리체내 텍사메타손 삽입물의 치료 효과를 비교하였는데, 첫 치료로 텍사메타손 삽입물을 이용했을 때 유리체내 베바시주맙 주사를 3회 연속 주사한 것과 유사한 시력 회복을 보고하였다.

본 연구에서 두 군에서의 주사 후 중심황반두께 감소의 변화를 살펴보면 베바시주맙군에서는 첫 주사 후 5개월째를 제외하고 모든 시점에서 유의한 감소를 보였고, 텍사메타손군은 첫 주사 후 4개월째를 제외하고 유의한 감소를 보였다. 하지만 텍사메타손군에서 베바시주맙군보다 첫 주사 후 1개월째 두께 감소의 유의한 차이를 보였고 2개월째에도 더 많은 부종의 감소를 보였다. 이는 스테로이드의 경우 항혈관내피성장인자와 달리 혈관내피성장인자 뿐만 아니라 다양한 염증성 사이토카인들까지도 효과적으로 감소시키고, 항염증 작용을 통해 백혈구나 염증세포의 이동을 막아 혈관 투과성을 줄이기 때문에[15-17] 베바

시주맙군보다 더 많은 부종의 감소를 보인 것으로 생각된다. 텍사메타손 삽입물의 작용기간이 베바시주맙 일회 주사보다 길기 때문에 초기 연속 주사와 같은 효과를 내면서 부종을 빠르게 많이 감소시키는 것으로 설명할 수도 있다. BEVORDEX study [14]에서도 첫 주사로 텍사메타손 삽입물을 주사했을 때 이후 3개월까지 매달 유리체내 베바시주맙 주사를 시행하는 것보다 중심황반부종이 더 많은 감소를 보이는 것으로 보고하였다. 또한 본 연구에서는 두 군 간에 첫 주사 후 3, 4개월째 유의한 두께 감소의 차이가 사라졌으나 재발에 대한 재치료를 시행한 후인 5, 6개월째에는 다시 텍사메타손군에서 베바시주맙군보다 유의한 감소를 보이는 것으로 나타났다. 이는 베바시주맙군 단독 치료군에서 이전 치료 후 부종이 다시 증가를 보일 때만 재주사를 시행해 치료 후에도 부종의 일부가 남아있는 경우가 많이 포함되었기 때문으로 생각된다.

주사 후 광수용체 상태의 회복 정도는 두 군 사이에 차이를 보이지 않았지만 텍사메타손군에서 더 빠르게 회복하는 경향을 보였다. 이는 텍사메타손 삽입물이 베바시주맙 주사보다 긴 시간 작용하면서 혈관내피성장인자를 포함한 다양한 염증인자들을 동시에 조절하여 혈액 망막 장벽을 안정화시키고[18,19] 체액과 혈장성분의 유출을 줄여 효과적으로 부종을 조절함으로써 광수용체의 더 빠른 회복을 돕는 것으로 보인다. 당뇨병망막병증에서 광수용체를 구성하는 외경계막, 타원체구역, 원뿔외측분절경계의 상태가 시력에 미치는 영향에 대한 연구는 지속적으로 이루어져 왔는데 초진시 손상 정도와 추후 시력 회복과의 상관관계를 보고하였다[20-22]. 본 연구에서는 단기간 경과 관찰 동안 두 군 사이에 유의한 시력 차이는 관찰되지 않았지만, 광수용체의 더 많은 회복을 보인 텍사메타손군에서 베바시주맙군에 비해 첫 주사 후 6개월째 유의한 시력 회복이 유지되는 경향을 보였다. 텍사메타손군에서 관찰되는 이러한 광수용체 관련 예후 인자의 빠른 회복은 장기 경과 관찰에서 더 좋은 시력 예후를 기대할 수 있게 한다.

텍사메타손군에서는 베바시주맙군에 비해서 유의하게 적은 재주사 횟수를 보여주었다. 유리체내 텍사메타손 삽입물의 경우 약물 농도는 첫 2개월째 가장 높은 것으로 알려져 있으며 [11], Pacella et al. [23]에 따르면 텍사메타손 삽입물이 4개월 정도 유의한 효과가 지속되었고, Zandi et al. [9]은 유리체내 텍사메타손 삽입물의 주사 간격이 4.6 ± 0.5 개월이라고 보고하였다. 텍사메타손 삽입물의 경우 긴 작용시간 외 우리나라 보험 규정에 따라 주사 시행한 후 3개월 이내에는 재치료를 시행할 수 없다는 점과 항혈관내피성장인자 주사보다 더 엄격한 재치료 기준을 적용한 점도 두 군 사이의 재주사 횟수 차이에 영향을 주었을 것으로 생각된다. 흥미롭게도 모든 환자에서 재치료 주사가 필요했던 베바시주맙군과 달리 텍사메타손군에서는 전체 환자 중 76.9%에서만 재치료를 필요로 하였다. 이는 초기부터 텍사메타손 삽입물을 통해 적극적으로 부종과 염증을 조절했을

때 재발을 줄이면서 장기적인 시력 유지에도 긍정적 영향을 미칠 가능성을 의미한다.

본 연구에서 유리체내 텍사메타손 삽입물 주사 후 10 mmHg 이상 상승을 보인 비율은 15.3%였다. MEAD study에서도 텍사메타손 삽입물 1회 주사 후에 10 mmHg 이상 안압 상승을 보였던 환자는 15.6%라고 보고하여 본 연구와 유사한 결과를 보여 주었으며, 주사횟수에 비례하여 안압 상승이 누적되지 않으며, 횟수에 관계없이 안압 상승을 보이는 비율은 일정하다고 하였다[24]. 또한 본 연구에서 백내장 발생은 경과 관찰기간 동안 보고되지 않았는데, 단기간 또는 적은 횟수의 유리체내 텍사메타손 삽입물 주입술을 시행한 경우 백내장 진행의 위험성은 낮은 것으로 알려져 있다. Călugăru et al. [25]은 유리체내 텍사메타손 삽입물 주입술을 시행한 후 첫 6개월 동안 1.6% (2/126)에서만 백내장이 발생하였다고 하였고, Malclús et al. [26]은 유리체내 텍사메타손 삽입물 주입술을 한 번 시행한 후에는 7% (4/57)에서만 백내장이 발생하였다고 하였다.

본 연구의 제한점으로 상대적으로 연구에 참여한 환자 수가 적었고 후향적인 방법으로 경과 관찰을 진행하여 선택 편향(selection bias)으로 인해 결과에 영향을 주었을 가능성이 있다. 하지만 두 군 사이에 나이, 성별, 초기 시력, 초기 중심황반 두께, 당뇨병기간, 고혈압, 그리고 위수정제안 비율을 비교해 보았을 때 유의한 차이가 없었다. 또한 경과 관찰기간이 짧았기 때문에 텍사메타손군에서 관찰되었던 초기의 더 빠르고 좋은 해부학적 결과가 장기 시력 예후에 미치는 영향을 파악하는 데 한계가 있었다. 따라서 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 장기적인 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 당뇨병반부종의 치료에서 첫 주사로 유리체내 텍사메타손 삽입물을 주입술에 사용했을 때 베바시주맙군보다 초기부터 빠른 해부학적 호전을 보여주었고 재발의 빈도가 감소하였다. 이후 재발에 대해 베바시주맙 주사를 통해 경과 관찰하였을 때 단기적으로 좋은 시력을 유지할 수 있었다. 이는 항혈관 내피성장인자 주사 치료와 관련한 다기관 전향적 연구를 통해 밝혀진 초기 적극적 반복 주사의 필요성을 텍사메타손 삽입물 주사를 통해 대체할 수 있음을 의미한다. 실제 임상에서 항혈관내피성장인자를 이용해 치료하는 경우 재발 여부에 대한 관찰과 그에 대한 주사 치료를 위한 잦은 방문으로 치료자나 환자 모두에게 부담이 되고 있다. 첫 치료로써 유리체내 텍사메타손 삽입물 주사 후 베바시주맙을 이용한 순차적 치료는 초기 치료에 대한 부담을 줄이면서 효과적으로 시력 및 해부학적 호전을 기대할 수 있는 좋은 치료 옵션으로 고려될 수 있다.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest relevant to this article.

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. 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.
4. 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.
5. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:2247-54.
6. 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.
7. Wen J, Jiang Y, Zheng X, Zhou Y. Six-month changes in cytokine levels after intravitreal bevacizumab injection for diabetic macular oedema and macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1334-40.
8. Busch C, Zur D, Fraser-Bell S, et al. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetol* 2018;55:789-96.
9. 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.
10. Boyer DS, Yoon YH, Belfort Jr R, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1904-14.
11. 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.
12. Ehlken C, Helms M, Böhringer D, et al. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol* 2018;12:13-20.
13. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, et al. Intravitreal bevacizumab for diabetic macular oedema: 5-year results of the Pan-American Collaborative Retina Study group. *Br J Ophthalmol* 2016;100:1605-10.

14. 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.
15. 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.
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. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1440-4.
19. Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L, et al. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem* 2002;80:667-77.
20. Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RM, et al. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2010;150:63-7.e1.
21. Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:61-70.
22. Yanyali A, Bozkurt KT, Macin A, et al. Quantitative assessment of photoreceptor layer in eyes with resolved edema after pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal for diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2011;226:57-63.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Safety of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex): the SAFODEX study. Incidence and risk factors of ocular hypertension. *Retina* 2017;37:1352-9.

국문초록

당뇨황반부종에서 덱사메타손 삽입물과 베바시주맵 순차 치료와 베바시주맵 단독 치료의 비교

목적: 당뇨황반부종 환자에서 유리체내 덱사메타손 삽입물과 베바시주맵 순차 치료와 베바시주맵 단독 치료의 효과를 비교해 보고자 하였다.

대상과 방법: 당뇨황반부종으로 처음 진단받은 환자 28안을 후향적으로 분석하였다. 첫 치료로 유리체내 베바시주맵 주입술을 필요시 시행한 경우(베바시주맵군)와 먼저 유리체내 덱사메타손 삽입물 주입술을 단독 시행한 후 베바시주맵 주입술로 필요시 치료한 경우(덱사메타손군)로 분류하여 첫 치료 후 6개월 간 최대교정시력, 중심황반두께, 광수용체 상태 그리고 주사 횟수를 비교 분석하였다.

결과: 베바시주맵군은 15안이었고 덱사메타손군은 13안이었으며, 주사 후 경과 관찰 동안 두 군 모두에서 시력의 유의한 호전을 보였으나 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다. 두 군 모두에서 황반부종의 유의한 감소를 보였으나 덱사메타손군에서 더 많은 감소를 보였다(1개월 $p < 0.001$; 5개월 $p = 0.020$; 6개월 $p = 0.046$). 주사 후 6개월간 덱사메타손군에서 주사 횟수가 더 적었고(2.60 ± 0.84 vs. 3.87 ± 1.18 , $p = 0.008$), 첫 1개월째 황반부종의 완전한 흡수가 나타난 비율도 덱사메타손군에서 더 높았다($p = 0.028$). 두 군 모두에서 백내장은 발생하지 않았고 안압하강제로 조절되는 안압 상승도 유의한 차이가 없었다.

결론: 당뇨황반부종 환자에서 첫 치료로 유리체내 덱사메타손 삽입물을 주사 후 필요에 따라 베바시주맵을 주사하는 경우 베바시주맵 단독 치료보다 단기 경과 관찰에서 상대적으로 적은 재발과 함께 더 나은 해부학적 호전을 보였다.