유리체강 내 베바시주맵에 불응성인 당뇨황반부종에서 트리암시놀론 주사의 효과와 특징

Intravitreal Triamcinolone Injection in Diabetic Macular Edema Refractory to Intravitreal Bevacizumab Injection: Clinical Characteristics According to Response

최미현, 김성우

Mihyun Choi, Seong-Woo Kim

고려대학교 의과대학 안과학교실

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

Purpose: To evaluate the effects of intravitreal triamcinolone injection (IVTA) in diabetic macular edema (DME) refractory to intravitreal bevacizumab injection (IVB) and to find the clinical characteristics of patients who exhibited poor response to IVTA.

Methods: Fifty eyes with DME that did not respond to IVB injections were included in this retrospective study. IVTA non-responders were defined by a reduction of less than 50 μ m in central macular thickness (CMT) or persistent macular edema greater than 300 μ m after IVTA treatment ($n = 12$). For each patient, the best-corrected visual acuity (BCVA, LogMAR) and CMT on optical coherence tomography (OCT) were obtained pre-IVTA and at the 1-, 3-, and 6-month follow-up visits. OCT previous to IVTA was used to evaluate morphological features including the presence of subretinal fluid, size and location of intraretinal cysts, inner segment-outer segment (IS-OS) continuity and the number of hyperreflective foci (HRF). Correlations between OCT measures and response to IVTA were analyzed.

Results: The mean CMT (μ m) was 494.96 at baseline, 338.67 at 1 month, 352.15 at 3 months, and 382.04 at 6 months (all $p < 0.001$) and mean BCVA was 0.74, 0.53 ($p = 0.006$), 0.37 ($p = 0.001$), and 0.74 ($p = 0.744$). Worse baseline BCVA (odds ratio [OR], 4.73; $p = 0.008$), chronic kidney disease (OR, 8.4; $p = 0.005$), giant outer nuclear layer (ONL) cyst (OR, 8.5; $p = 0.005$), complete disruption of the IS-OS layer (OR, 9.0; $p = 0.021$), and more than 20 HRF (OR, 4.3; $p = 0.037$) were all related to poor response to IVTA.

Conclusions: IVTA might be effective for treatment of DME refractory to IVB. Patients who had chronic kidney disease, giant ONL cysts, a large number of HRF, and complete disruption of IS-OS in OCT responded poor to IVTA than those without these features.

Keywords: Diabetic macular edema; Optical coherence tomography; Triamcinolone injection

서론

당뇨황반부종은 당뇨망막병증에서 흔하게 동반되는 합병증 중 하나로, 심각한 중심시력저하를 유발할 수 있는 합병증이다[1].

당뇨황반부종은 당뇨망막병증의 어느 단계에서도 나타날 수 있으며, 혈액-망막 장벽의 결손으로 인한 혈관 누출과 이로 인한 황반부두께 증가로부터 발생한다. 혈액-망막 장벽 결손에는 염증 인자(inflammatory factors)들의 발현과, vascular endothelial

Address reprint requests to Seong-Woo Kim, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Korea University Guro Hospital, #148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea
Tel: 82-2-2626-1260, Fax: 82-2-857-8580
E-mail: ksw64723@korea.ac.kr

Received: 2019. 11. 18

Revised: 2019. 12. 15

Accepted: 2019. 12. 18

growth factor (VEGF)의 발현이 관여한다고 알려져 있으며[2], 이에 최근에는 레이저광응고술과 함께 항혈관내피성장인자(anti-VEGF)의 유리체내 주사가 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network protocol T의 전향적 임상 시험에서 우수한 치료 결과를 보여주어 현재 주된 치료로 자리잡았다[3-5]. 그러나 protocol T의 사후분석에 따르면, bevacizumab (Avastin™, Genentech Inc., San Francisco, CA, USA) 매달 주사 24주 후에도 약 65%의 환자들이 중심망막두께 250 μm 이상의 지속적인 당뇨병망막부종을 보였으며[6], 상대적으로 더 좋은 결과를 보였던 ranibizumab (Lucentis™, Genentech Inc.)과 aflibercept (Eylea™, Regeneron pharmaceuticals, Tarrytown, NY, USA)에서도 각각 41.5%와 31.6%의 환자에서 황반부종이 지속되었음이 보고되었다[6]. Anti-VEGF 주사 후 시력회전과 연관성이 있는 요소들을 분석하였을 때, 낮은 당화혈색소, 젊은 연령, 이전 범망막광응고술 미시행이 좋은 시력회전과 연관성을 보였다[7]. 이와 같이 반복적인 anti-VEGF 주사에도 여전히 반응이 없는 환자들이 존재하며 이런 불응성 환자를 치료함에 있어서 임상에서 많은 어려움을 경험하게 된다.

안구 내 corticosteroid 주입술은 VEGF 등의 염증 매개체를 억제하고, 백혈구 울혈(leukostasis)을 억제하는 역할을 하여 당뇨병반부종에서 사용되고 있고 있다[8-10]. 안구내 트리암시놀론 주사(intravitreal Triamcinolone Injection, IVTA) 단독 치료는 anti-VEGF 안구 내 주사에 비하여 효과는 떨어지는 것으로 보고되었지만[11], anti-VEGF 치료에 불응성인 만성 당뇨병반부종 환자들에서[12] 시력회복과 중심망막두께 감소에 효과가 있는 것으로 보고되어 이러한 환자들에서 대체적인 치료 방법으로 사용되고 있다[9,13]. 그러나 anti-VEGF 주사에 불응성인 환자에서 안구 내 트리암시놀론 주사로 변경 시 결과를 예측할 수 있도록 하는 인자들에 대해서는 현재까지도 정보가 매우 적다. 이에 본 연구에서는 bevacizumab 안구 내 주사(intravitreal Bevacizumab injection, IVB)에 불응성인 환자들에 대하여 안구 내 트리암시놀론 주사(IVTA) 치료의 효과를 분석하고, 안구 내 트리암시놀론 주사(IVTA)에도 불응을 보였던 환자들의 임상적 특성과 optical coherence tomography (OCT)에서의 황반부종의 특성에 대해 분석해 보고자 한다.

대상과 방법

연구대상자

본 연구는 후향적 의무기록 분석으로써, 헬싱키선언에 입각하여 시행되었으며 고려대학교 의료원의 Institutional Review Board (IRB) 승인을 획득하였다(K2019-2247-001). 2018년도 1월부터 2019년도 5월까지 고려대학교 구로병원 안과 외래에 내원한 환자 중 중심와를 침범하는 당뇨병반부종을 보이며

bevacizumab에 반응을 보이지 않아 안구 내 트리암시놀론(마카이드, Hanmi Pharm. Co., Ltd., Seoul, Korea; 4 mg, 0.1 mL) 주사를 시행한 환자들의 IVTA 이후 6개월까지의 의무기록을 분석하였으며 대상자 상세 기준은 다음과 같다: 1) 당뇨병망막병증으로 인한 황반부종, 2) IVB 이후에도 OCT에서 측정된 중심황반두께 300 μm 이상, 3) 3번의 연속된 IVB에도 중심망막두께가 30 μm 이상 감소를 보이지 않은 환자, 4) 1-2번의 연속된 IVB 후 중심망막두께 증가를 보인 환자, 5) IVTA 주사 1개월 이전의 panretinal photocoagulation 혹은 grid laser 기왕력이 있는 환자는 포함하였다. 또한 본 연구에서 제외하기로 한 기준은 다음과 같다: 1) 18세 미만의 소아환자, 2) 망막정맥폐쇄, 망막동맥폐쇄, 포도막염 혹은 다른 혈관성 혹은 염증성 망막 질환 동반 환자, 3) 이전 안구 내 혹은 안구주위 트리암시놀론 주사 기왕력, 4) 녹내장 의증 혹은 녹내장 진단 받은 환자, 5) 6개월 이내 안과적 수술을 받은 환자.

모든 환자는 IVTA 주사 후 1, 3, 6개월에 외래 추적 관찰을 시행하며 내원 시마다 최대교정시력을 측정하고 세극등을 이용한 전안부 및 안저검사, 공기 안압계를 이용한 안압검사를 시행하였으며 각 방문 시마다 백내장 발생 여부를 Lens Opacities Classification System III 기준에 따라 판단하였다. 또한 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(Spectral domain OCT, optical Cirrus HD-OCT Model 5000®, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA; Spectralis OCT2®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)을 시행하였다. 추적 관찰 도중 이전 검사에 비해 시력의 한 줄 이상의 감소 및 중심황반두께가 250 μm 이상으로 측정되며 안저검사상 이외의 시력저하를 유발할 만한 소견이 없을 때 망막 전문의(S. W. K)의 판단하에 IVTA 재치료 혹은 다른 치료로의 전환을 시행하였다.

의무기록 분석을 통해 연령, 성별, 당뇨 유병기간, 당뇨 조절 약제(Insulin vs. 경구용 혈당 강하제), 당화혈색소, 이전 IVB 횟수, 치료 시작(IVB) 이후 IVTA로 교체하기까지의 기간, 6개월의 기간 동안 IVTA를 시행한 횟수를 조사하였다. 환자들 중 12개월까지 경과 관찰이 가능했던 환자들을 대상으로 백내장 발생 유무를 확인하였으며, IVTA에 대한 초기 반응에 따른 환자들의 특성을 알아보고자 IVTA 이후 1개월 뒤 시행한 OCT에서 중심황반두께가 IVTA 이전에 비해 50 μm 이상 감소하거나 중심황반두께가 300 μm 이하로 감소한 환자를 반응군(responder)으로, 그렇지 않은 환자를 비반응군(poor-responder)으로 분류하여 비교 분석하였다[14].

Optical Coherence Tomography 분석

중심망막두께는 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study에서 사용된 대로 OCT 내의 thickness map에서 중심 1 mm 원 내의 평균 두께로 평가하였으며 IVTA 후 1, 3, 6개월에서 모두 평가하였다. 형태학적, 정량적 분석은 IVTA 시행 전 2주 이내에

시행한 OCT (Before IVTA)와 처음 IVTA를 시행한 후 6개월 이후의 OCT (After IVTA)에서 시행하였으며 다음과 같은 항목들을 포함하였다(Fig. 1): 1) 망막하 삼출액의 유무(subretinal fluid, SRF), 2) 외핵층 내의 낭포성 변화의 유무와 가장 큰 낭포의 크기(small < 0.1 mm², large 0.1-0.2 mm², giant > 0.2 mm²), 3) 내핵층 내의 낭포성 변화의 유무와 가장 큰 낭포의 크기(small < 0.1 mm², large 0.1-0.2 mm², giant > 0.2 mm²), 낭포의 크기는 OCT 프로그램에서 제공하는 software를 이용하여 측정하였다. 4) 광수용세포(photoreceptor)의 내절과 외절(inner segment-outer segment)의 국소적 분열 유무와 완전 분열 유무, 5) 과반사점(hyperreflective foci, HRF)의 유무와 수(<20, ≥20), 6) 유리체 황반부 부착(vitreomacular attachment) 유무, 7) 망막전막(epiretinal membrane) 유무. 위 나열된 특징들은 중심와를 지나는 한 개의 수평 OCT b-scan과 중심와로부터 500 μm 위 그리고 500 μm 아래의 3개의 수평 OCT b-scan에서 측정되었으며 두 명의 망막 전문의(S. W. K., M. C.)가 측정하였다[15].

통계학적 분석

통계 분석에는 SPSS 프로그램(SPSS ver. 20.0 for Windows,

IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 최대교정시력의 경우 logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) 값으로 변환한 후 분석을 시행하였다. 중심황반두께와 logMAR 최대교정시력은 시점에 따라 여러 번 동일 개체에서 얻어진 변수로써 repeated-measures analysis of variance (ANOVA) test를 이용하여 IVTA 시행 전과 시행 후 각 시점에서의 측정치를 비교하였다. 이 외의 연속적인 변수의 비교에서 paired *t*-test 또는 Mann-Whitney *U*-test를 이용하였으며 범주형 변수의 경우 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 시행하였다. 여러 변수와 비반응군과의 연관성을 알아보기 위해 Binary logistic regression을 시행하였다. 0.05 미만의 *p*값을 통계적으로 유의한 값으로 정의하였다.

결과

총 40명의 50안이 연구에 포함되었으며 이 중 3안은 3개월까지 추적 관찰이 되었으나, 6개월째 추적 관찰이 되지 않아 6개월째의 비교 분석에서는 제외되었다. 또한 1명의 2안은 IVTA 이후 4개월째 양안의 증식당뇨망막병증과 견인성 망막박리가 악화되어 유리체절제술을 시행하게 되어 6개월째의 비교 분석에서는 제외하였다.

Figure 1. Optical coherence tomography measures. (A) Grading of intraretinal cysts: outer nuclear layer (ONL) cyst (yellow arrow) and inner nuclear layer (INL) cyst (*) (small, <0.1 mm²; large, 0.1-0.2 mm²; giant, >0.2 mm²). (B) Hyperreflective foci (HRF) (white arrows). (C) Partial discontinuity of the inner segment-outer segment (IS-OS) layer (yellow box) and epiretinal membrane (ERM) (yellow arrow). (D) Vitreomacular attachment (VMA) (yellow arrow) and complete discontinuity of the IS-OS layer (yellow line).

연구에 포함된 환자들의 기본적인 특징은 Table 1에 요약하였다. 평균 나이는 61.32 ± 9.49 세였으며 이 중 23안은 비증식당뇨망막병증, 27안은 증식당뇨망막병증 소견을 보였다. IVTA 시행 전 평균적인 IVB 횟수는 3.70 ± 3.19 회였으며 평균적인 당뇨 유병기간은 12.63년이었다. 78%의 환자가 경구 혈당 강하제만을 복용하였으며 20%의 환자는 경구 혈당 강하제와 인슐린을 모두 사용하였고 환자들의 평균적인 당화혈색소는 7.32%였다. 대상 환자들 중 20%의 환자는 투석은 시행하고 있지 않지만 만성 신부전증을 진단 받은 환자였었고 18%는 만성 신부전으로 인한 투석을 받고 있었다. 환자들 중 16안(32%)은 유수정제안, 34안(68%)은 인공수정제안이었으며 IVTA 이전 logMAR 시력은 0.74 ± 0.69 로 측정되었다.

총 50안 중 반응군은 38안, 비반응군은 12안으로 나타났으며 두 군에서의 임상적인 특징은 Table 2에 비교하여 요약하였다. 평균 나이와 성별은 두 군 간에 유의미한 차이를 보이지 않았으며(각각 $p = 0.304$, $p = 0.852$), IVTA 시행 전 IVB 시행 횟수 역시 반응군에서 3.45 ± 2.85 회, 비반응군에서 4.50 ± 4.14 회로 통계학적으로 차이를 보이지 않았다($p = 0.325$). 추적 관찰을 시행한 6개월의 기간 동안 IVTA 시행 횟수는 반응군에서는 1.28 ± 0.46 회였으며 비반응군에서는 1.58 ± 0.51 회로 통계적으로 유의미한 값을 보이지는 않았지만($p = 0.067$), 비반응군에서 더 많은 IVTA가 시행되었음을 알 수 있었다. IVTA 전 시행한 마지막 IVB를 주사한 시점과 IVTA까지의 기간을 비교했을 때 반응군에서 6.96 ± 9.85 개월, 비반응군에서 11.85 ± 13.12 개월로 비반응군이 더 긴 것으로 나타났으나 통계적으로 유의미하지는 않았다($p = 0.174$). 두 군에서 당화혈색소 역시 차이를 보이지 않았는데($p = 0.828$), 신부전증 유무의 비교에서 비반응군

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics in the overall study population

Characteristic	Value
Mean age (years)	61.32 ± 9.49
Sex (M/F)	18/22
OD/OS	22/28
Nonproliferative DR	23 (46)
Proliferative DR	27 (54)
Previous bevacizumab treatment	3.70 ± 3.19
Duration of diabetes (years)	12.63 ± 9.02
Diabetes medication	
OHA	39 (78)
Insulin	1 (2)
OHA & insulin	10 (20)
HbA1c (%)	7.32 ± 0.78
Chronic kidney disease	
None	31 (62)
Chronic kidney disease without hemodialysis	10 (20)
Chronic kidney disease with hemodialysis	9 (18)
Lens status	
Phakic	16 (32)
Pseudophakic	34 (68)
BCVA (LogMAR)	0.74 ± 0.69

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%) unless otherwise indicated.

OD = oculus dexter; OS = oculus sinister; DR = diabetic retinopathy; OHA = oral hypoglycemic agents; LogMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; BCVA = best-corrected visual acuity.

Table 2. Clinical characteristics according to the IVTA response

Characteristic	Responder (n = 38)	Non-responder (n = 12)	p-value
Mean age (years)	62.21 ± 9.38	58.50 ± 9.66	0.304*
Sex (M)	17 (44.7)	5 (41.7)	0.852 [†]
Number of IVTA during 6 months	1.28 ± 0.46	1.58 ± 0.51	0.067*
Previous anti-VEGF treatment	3.45 ± 2.85	4.50 ± 4.14	0.325*
Interval from Last IVB to IVTA (months)	6.96 ± 9.85	11.85 ± 13.12	0.174*
HbA1c (%)	7.34 ± 0.80	7.25 ± 0.75	0.828*
CKD			
None	28 (73.7)	3 (25.0)	0.004 [†]
CKD without hemodialysis	4 (10.5)	6 (50.0)	
CKD with hemodialysis	6 (15.8)	3 (25.0)	
BCVA (LogMAR)	0.59 ± 0.55	1.22 ± 0.89	0.003*
CMT (μ m)	501.21 ± 146.71	509.73 ± 235.13	0.884*

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%).

IVTA = intravitreal triamcinolone injection; M = male; VEGF = vascular endothelial growth factor; IVB = intravitreal bevacizumab injection; CKD = chronic kidney disease; BCVA = best-corrected visual acuity; LogMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; CMT = central macular thickness.

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

환자들 중 투석을 하지 않는 만성 신부전증이 6안(50%), 투석을 하고 있는 만성 신부전증이 3안(25%)으로, 반응군의 환자들보다 신부전증을 가지고 있는 환자 비율이 더 높은 것으로 나타났다($p = 0.004$). IVTA 치료 전 logMAR 시력은 비반응군에서 1.25 ± 0.87 , 반응군에서 0.52 ± 0.55 로 측정되었으며, 비반응군의 환자들보다 나쁜 시력을 가지고 있음을 알 수 있었다($p = 0.003$). OCT에서의 중심황반두께(μm)는 반응군 501.21 ± 146.71 , 비반응군 509.73 ± 235.13 으로 두 군 간 유의미한 차이를 보이지 않았다($p = 0.884$).

치료 효과의 평가로써 시점에 따른 중심황반두께와 logMAR 시력을 IVTA 시행 전과 repeated-measures ANOVA를 이용하여 비교하였다(Fig. 2). 중심황반두께(μm)는 치료 전과 IVTA 시행 후 1, 3, 6개월에서 각각 494.96 ± 159.33 , 338.67 ± 118.54 ($p < 0.001$), 352.15 ± 156.25 ($p < 0.001$), 382.04 ± 193.08 ($p < 0.001$)로 측정되었으며 통계학적으로 치료 전에 비하여 IVTA 주사 후 6개월까지 유의미한 중심황반두께의 감소가 있었다. LogMAR 최대교정시력은 치료 전과 IVTA 시행 후 1, 3, 6개월에서 각각 0.74 ± 0.69 , 0.53 ± 0.71 ($p = 0.006$), 0.37 ± 0.62 ($p = 0.001$), 0.74 ± 0.66 ($p = 0.744$)로 측정되어 IVTA 이후 1개월 후와 3개월 후에는 유의미한 시력의 감소를 보였으나 6개월째에는 치료 전에 비하여 시력에서 유의미한 차이를 보이지 않았다. 반응군과 비반응군으로 나누어 치료 효과에 대해 비교해 보았을 때(Fig. 3), 중심황반두께(μm)는 반응군에서 치료 전과 IVTA 시행 후 1, 3, 6개월에서 각각 501.21 ± 146.71 , 304.97 ± 77.80 ($p < 0.001$), 316.52 ± 89.19 ($p < 0.001$), 332.66 ± 113.43 ($p < 0.001$)으로 측정되어 모든 시기에 유의미한 중심황반두

께의 감소가 있었음을 알 수 있었으며, 비반응군에서는 각각 509.73 ± 235.13 , 466.70 ± 159.65 ($p = 0.539$), 499.13 ± 269.19 ($p = 0.385$), 552.64 ± 271.14 ($p = 0.177$)로 측정되어 어느 시기에도 황반두께의 유의미한 감소가 없는 것으로 나타났다. 최대 교정시력 역시 반응군에서는 치료 전과 IVTA 시행 후 1, 3, 6개월에서 각각 0.59 ± 0.55 , 0.32 ± 0.48 ($p = 0.005$), 0.21 ± 0.41 ($p < 0.001$), 0.53 ± 0.57 ($p = 0.264$)로 측정되어 주사 후 1, 3개월에서 유의미한 시력호전이 있었음을 보여 주었으나 비반응군에서는 각각 1.22 ± 0.89 , 1.19 ± 0.81 ($p = 0.598$), 1.13 ± 0.72 ($p = 0.351$), 1.26 ± 0.78 ($p = 0.170$)로 치료 후 어느 시기에도 시력호전을 보이지 않았다.

IVTA 시행 후 측정된 안압(mmHg)은 시행 1, 3, 6개월에서 각각 15.52 ± 3.14 , 16.60 ± 4.49 ($p = 0.793$), 17.43 ± 4.87 ($p = 0.036$), 16.59 ± 5.15 ($p = 0.585$)로써 치료 전에 비하여 3개월째에 유의미한 안압의 상승이 있었으며, IVTA 시행 전에 비하여 시행 후 6개월째에 사용하는 안압하강제 또한 0.88 ± 0.93 ($p < 0.001$)개로 측정되어 IVTA 이후 경과 관찰기간 동안 안압하강제의 사용이 증가함을 보여주었다(Table 3). 또한 총 1명의 양안에서 조절되지 않는 안압상승이 발생하였으며 안압하강제로 조절이 되지 않아 양안 아르곤 레이저섬유주성형술을 IVTA 주사 후 5개월째에 시행하였으며 이후 안압은 정상 범위로 관찰되었다. 총 연구에 포함된 50안 중 우수정체안은 16안이었고, 이 중 12안은 IVTA 이후 1년간의 추적 관찰이 가능하였으며 다른 4안은 6개월까지의 추적 관찰만을 결과에 포함하였다. 이 중 12개월 추적 관찰이 되었던 12안 중 8안에서 IVTA 이후 백내장수술을 시행하였으며 IVTA로부터 백내장수술까지의 기간은

Figure 2. Changes in average central macular thickness (CMT, μm) (A) and logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR) best-corrected visual acuity (BCVA) (B) following intravitreal triamcinolone injection: mean CMT decreases by the 1-month visit but is maintained through the 6-month visit. However, mean BCVA decreases until the 3-month visit before increasing at the 6-month visit. The p -values are indicated under the bars and were estimated using repeated-measures analysis of variance.

Figure 3. Changes in average central macular thickness (CMT, μm) and logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) best-corrected visual acuity (BCVA) following intravitreal triamcinolone injection in responders (A, C) and poor-responders (B, D). In the responder group, there was significant improvement in CMT and BCVA at the 1- to 3-month visits, but VA was worse at the 6-month visit. In the poor responder group, there was no decrease in CMT and logMAR BCVA at any visit. The p -values are indicated under the bars and were estimated using repeated-measures analysis of variance.

평균 11.37 ± 3.25 개월이었다.

반응군과 비반응군에서의 IVTA 이전 OCT와 IVTA 이후 6개월째의 OCT에서의 형태학적, 정량적 특징들을 비교하였으며 이는 Table 4에 요약하였다. 반응군에서의 치료 전후 OCT를 비교하였을 때 치료 전후로 중심황반두께가 감소하였고 ($p < 0.001$), 내망막층과 외망막층의 낭포도 감소하였다(각각 $p = 0.009$, $p = 0.023$). 그러나 치료 전후 망막하액의 유무($p = 0.442$)와 광수용세포의 내절, 외절의 분열($p = 0.896$), 과반사점의 유무와 그 개수($p = 0.757$)에서는 통계학적인 차이를 발견할 수 없었다. 비반응군에서는 주사 전후 외망막층의 낭포의 유무와 그 크기가 주사 전에 비해 감소하는 소견을 보였으나($p = 0.049$), 이외에 중심황반두께($p = 0.177$), 망막하액 유무($p = 0.801$), 내망막층의 낭포($p = 0.153$), 광수용세포의 내절과 외절의 분열($p = 0.653$), 과반사점의 개수($p = 0.141$)에서는 통계학적으로 유의미한 변화는 발견할 수 없었다. 주사 전후 유리체 황반부착이나 망막전막의 유무는 반응군(각각 $p = 0.630$, $p =$

Table 3. Reported complications

Characteristic	Value	p-value
IOP (mmHg)		
Baseline	15.52 ± 3.14	
1 M	16.60 ± 4.49	0.793*
3 M	17.43 ± 4.87	0.036*
6 M	16.59 ± 5.15	0.585*
Anti-glaucoma eyedrops		
Baseline	0.26 ± 0.72	
6 M	0.88 ± 0.93	<0.001†
Cases of uncontrolled IOP	2 (4)	
Cataract (among phakic eye, n = 16)	8 (50)	
Mean time to cataract operation from IVTA	11.37 ± 3.25	

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). M = months; IOP = increased intraocular pressure; IVTA = intravitreal triamcinolone injection.

*Compared with baseline, repeated-measures analysis of variance;

†compared with baseline, paired t -test.

Table 4. Clinical and OCT morphological features according to the IVTA response

Characteristic	IVTA responder (n = 38)			IVTA non-responder (n = 12)			<i>p</i> -value (before IVTA) ‡	<i>p</i> -value (after IVTA) §
	Before IVTA	After IVTA	<i>p</i> -value*	Before IVTA	After IVTA	<i>p</i> -value†		
CMT (μm)	501.21 ± 146.71	332.66 ± 113.43	<0.001	509.73 ± 235.13	552.64 ± 271.14	0.177	0.884	0.002
SRF	8 (21.1)	11 (28.9)	0.442	5 (41.7)	4 (33.3)	0.801	0.697	0.429
Cyst in INL								
Absent	6 (15.8)	19 (50)		0	3 (25)			
<0.2 mm ²	25 (65.8)	17 (44.7)	0.009	8 (66.7)	5 (41.6)	0.153	0.244	0.642
>0.2 mm ²	7 (18.4)	2 (5.3)		4 (33.3)	4 (33.3)			
Cyst in ONL								
Absent	3 (7.9)	12 (31.6)		0	2 (16.7)			
<0.2 mm ²	25 (65.8)	23 (60.5)	0.023	3 (25)	5 (41.7)	0.049	0.009	0.402
>0.2 mm ²	10 (26.3)	3 (7.9)		9 (75)	5 (41.7)			
IS-OS layer								
Completely continuous	10 (26.3)	12 (31.6)		0	0			
Partly disrupted	26 (68.4)	23 (60.5)	0.896	8 (66.7)	9 (75)	0.653	0.010	0.064
Completely disrupted	2 (5.3)	3 (7.9)		4 (33.3)	3 (25)			
HRF								
Absent	12 (31.6)	11 (28.9)		4 (44.4)	4 (44.4)			
<20	13 (34.2)	12 (31.6)	0.757	0	3 (25)	0.141	0.041	0.508
>20	13 (34.2)	15 (39.5)		8 (66.7)	5 (41.7)			
VMA	8 (21.1)	6 (15.8)	0.630	3 (25)	3 (25)	0.882	0.774	0.697
ERM	13 (34.2)	14 (36.8)	0.676	2 (16.7)	2 (16.7)	1.000	0.388	0.350

Values are presented as mean ± standard deviation) or number (%).

OCT = optical coherence tomography; IVTA = intravitreal triamcinolone injection; CMT = central macular thickness; SRF = subretinal fluid; INL = inner nuclear layer; ONL = outer nuclear layer; IS-OS = inner segment-outer segment; HRF = hyperreflective foci; VMA = vitreomacular attachment; ERM = epiretinal membrane.

Fishers exact test was used except, *Mann-Whitney *U* Test; †repeated-measures ANOVA; ‡*p*-value (before IVTA) = compare OCT parameters between responder and non-responder before IVTA; §*p*-value (after IVTA) = compare OCT parameters between responder and non-responder after IVTA.

0.676), 비반응군(각각 $p = 0.882$, $p = 1.00$) 모두에서 주사 전과 6개월 후 차이를 보이지 않았다. 반응군과 비반응군은 IVTA 이전 OCT 비교에서 중심황반두께($p = 0.884$), 망막하액 유무($p = 0.697$), 내망막층과 낭포 유무와 크기($p = 0.244$), 유리체황반부착 유무($p = 0.774$), 망막전막 유무($p = 0.388$)에서는 차이를 보이지 않았으며 외망막층의 낭포 유무와 크기의 분류에서 비반응군에서 최대 낭포 크기가 더 큰 것으로 나타났다($p = 0.009$). 또한 광수용세포의 내절과 외절의 분열 역시 비반응군에서 더 많은 것으로 나타났으며($p = 0.010$), 망막 내 과반사점의 개수 역시 비반응군에서 더 높았다($p = 0.041$).

반응군과 비반응군에서 IVTA 이전 차이를 보였던 지표들을 대상으로 이분형 로지스틱 회귀분석을 시행하였다(Table 5).

IVTA 시행 전 최대교정시력이 나쁠수록 IVTA 비반응군과 연관성이 있는 것으로 나타났으며(odds ratio [OR] = 4.7, 95% confidence interval [CI] = 1.51-14.83, $p = 0.008$), 투석을 하지 않는 만성 신부전증 환자에서 비반응군과 연관성을 보였다(OR = 8.4, 95% CI = 1.89-37.38, $p = 0.005$). 또한 OCT에서의 외핵층 낭포의 최대 크기가 > 0.2 mm² 이상일 때(OR = 8.5, 95% CI = 1.88-38.24, $p = 0.005$), 광수용세포의 내절, 외절의 완전 분열이 보일 때(OR = 9.0, 95% CI = 1.40-57.94, $p = 0.021$) 그리고 과반사점의 개수가 20개 이상일 때(OR = 4.3, 95% CI = 1.09-17.25, $p = 0.037$) IVTA 비반응군과 연관성이 있는 것으로 나타났다.

Table 5. Baseline relative risk of possible factors of response to IVTA at 1 month

Characteristic	OR (95 % CI)	p-value*
Baseline BCVA (logMAR)	4.7 (1.51-14.83)	0.008
CKD without hemodialysis	8.4 (1.89-37.38)	0.005
CKD with hemodialysis	-	0.098
Present ONL cysts	-	0.668
ONL cyst size larger than 0.2 mm ²	8.5 (1.88-38.24)	0.005
IS-OS disruption	-	0.999
Completely IS-OS disrupted	9.0 (1.40-57.94)	0.021
Present HRF	-	0.910
HRF more than 20	4.3 (1.09-17.25)	0.037

IVTA = intravitreal triamcinolone injection; OR = odds ratio; CI = confidence interval; BCVA = best-corrected visual acuity; LogMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; CKD = chronic kidney disease; ONL = outer nuclear layer; IS-OS = inner segment-outer segment; HRF = hyperreflective foci.

고찰

안구 내 트리암시놀론 주사는 안압상승 또는 백내장 발생, 감염성 안내염 등의 스테로이드 연관 부작용 등이 발생할 위험성이 보고된 바 있지만[16,17], 임상에서 항혈관내피성장인자나 국소 레이저 치료에 반응을 보이지 않는 난치성 당뇨병반부종 환자에서 대체적인 치료로 많이 사용되고 있다[18]. 트리암시놀론은 당뇨성 염증 작용을 억제함으로써[19] 망막색소상피의 치밀연접 단백질을 증가시키고, VEGF를 억제함으로써 망막 내 누출을 줄여주는 역할을 하는 것으로 알려져 있다[9]. 본 연구에서 안구 내 트리암시놀론 주사를 시행하고 1개월에 통계적으로 유의미한 중심황반두께의 감소와 시력호전이 있었으며 이는 트리암시놀론의 단기간 내 우수한 효과를 보여준 이전 연구들에서의 결과와도 일치했다[20,21]. 시력은 주사 후 1, 3개월까지 유의미하게 감소하였다가 6개월째에는 다시 이전과 차이가 없는 것으로 나타났는데, 이 역시 이전 연구들에서 3개월까지 시력의 상승이 유지되었던 것과 일치하였다[8]. 보고된 부작용들로서 IVTA 주사 후 3개월째에 안압상승이 있었으며 안압하강제의 사용 개수 또한 유의미하게 증가하는 것으로 나타났다. 또한 전반적인 대상자의 나이가 고령으로써(평균 61.32세) 연령으로 인한 영향도 배제할 수는 없겠지만, 우수정체안 16안 중 8안에서 주사 후 12개월 이내 백내장수술이 시행되었다는 점에서 백내장 발생률 또한 높음을 알 수 있었다.

본 연구에서 저자들은 참여한 50안 중 12안(24%)에서 트리암시놀론에 반응을 보이지 않음에 주목하였다. 임상적으로 anti-VEGF 주사에도 효과가 없는 난치성 당뇨병반부종에서 안구

내 스테로이드에도 반응이 없다면 더욱 당뇨병반부종 치료에 어려움을 겪을 수 있기 때문이다. 비반응군의 임상적 특징으로서 주목할 점은 만성 신부전증과의 연관성으로 비반응군 환자에서 더 많은 환자들이 만성 신부전증을 앓고 있었으며($p = 0.004$), 회귀분석에서도 비반응군과 신부전증의 연관성이 있는 것으로 나타났다($OR = 8.4, p = 0.005$). 최근 여러 연구에서 혈청 크레아티닌 수치와 소변 내 알부민/크레아티닌 비율의 상승이 당뇨망막병증의 진행 및 당뇨병반부종의 발생과 연관성이 있는 것으로 보고하였는데[6,22,23], 이는 만성 신장 질환과 당뇨병반부종이 혈관의 과투과성으로 생각되는 공통적인 병태생리학적 기전을 가지고 있기 때문으로 추정하고 있다[24]. 또한 만성 신장 질환에서의 VEGF와 cytokine이 망막 혈관 장벽의 파괴를 악화시키고 이로 인해 당뇨병반부종이 악화되는 것으로 생각되고 있다[25]. 만성 신장 질환 환자에서 IVTA에 반응이 낮은 것 또한 이와 같은 맥락에서 발생할 것으로 생각한다.

IVTA 이전 OCT의 형태학적 분석에서 외핵층의 0.2 mm² 이상의 거대 낭포의 존재, 광수용세포의 내절, 외절의 완전 분열의 존재가 IVTA 불응성과 연관성이 있는 것으로 나타났다. 이전 연구들에 따르면 낭포성 변화는 당뇨병반부종이 진행함에 따라 내망막층에서 외망막층으로 확장되는 소견을 보이고, 망막의 미세혈관 질환을 반영하는 것으로 생각되고 있다[26]. Optical coherence tomography angiography (OCTA)를 이용한 연구를 통해 이러한 외망막층의 변화는 망막의 심층 모세혈관의 비관류와 연관이 있는 것으로 알려졌는데[14] 이러한 낭포성 변화의 외망막층으로의 확장은 신경교세포인 물러세포의 손상을 의미하며, 광섬유와 같은 역할을 하는 물러 세포의 손상[27]은 역으로 시세포의 손상을 유발할 것으로 생각되고 있다[28]. 이러한 시세포의 손상이 당뇨병반부종을 더욱 악화시킬 것으로 생각하고 있는데, 이는 색소 망막염에서의 혈관 망막 장벽의 파괴와 망막색소상피의 기능 저하로 인한 반복되는 중심황반부종과 그 기전이 유사할 것으로 생각한다[29]. 또한 외핵층의 거대 낭포는 microperimetry를 이용한 검사에서 황반 민감도 저하에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, anti-VEGF 치료에 대한 반응 저하와 치료 후 나쁜 시력예후와도 연관이 있는 것으로 보고된 바 있다[30,31]. Zur et al. [15]은 안구 내 Dexamethasone (Ozurdex, Allergan, Inc., Irvine, CA, USA) 삽입 후의 시력예후와 OCT에서의 지표들을 분석하였으며, 외핵층에 거대 낭포가 존재할 때, 광수용체의 내/외절의 완전 분열이 존재할 때 시력예후가 나쁜 것으로 보고하여 본 연구와 비슷한 결과를 보고하였다. 즉, 외망상층보다 하부에 발생한 낭포 변화는 질환의 지속된 기간을 반영할 뿐 아니라 시세포에도 불가역적인 손상을 유발하고, 오래 지속된 당뇨병반부종과 시세포의 손상은 OCT에서 광수용체 내/외절의 분열로 나타나며 이로 인해 IVTA 이후에도 치료에 대한 반응이 나빴던 것으로 생각한다.

본 연구에서 IVTA에 비반응군인 환자는 치료 전 망막 내 과

반사점이 20개 이상인 경우가 66.7%로 반응군의 34.2%에 비해 많은 것으로 나타났다. 망막 내 과반사점은 내측 혈액-망막 장벽의 파괴로 인해 지단백(lipoprotein)의 혈관 외 유출로 인해 발생하는 것으로 망막 내 경성 삼출물로 알려져 있으며[32], 그 개수에서 당화 혈색소와 양의 상관관계가 있으며[33] anti-VEGF 치료나 안구 내 dexamethasone 치료 후 시력예후와 연관이 있는 것으로 보고되어 있어[15,34] 본 연구에서도 비슷한 결과를 얻었음을 알 수 있었다.

상대적으로 적은 환자의 수를 대상으로 후향적인 연구를 시행했다는 점에서 본 연구의 한계점이 있으며, 후향적인 연구의 특성상 모든 환자에서 IVTA 치료의 횟수를 통일하지 못했다는 점에서 분석에 제한점이 있었다. 그러나 IVTA 이후 1개월째의 OCT를 통하여 반응군과 비반응군을 분류하여 초기 반응이 있는 환자들과 그렇지 않은 환자들 사이의 특징을 분석하였다는 점에서 그 의미가 있겠으며, 단순히 OCT의 형태학적인 특성뿐 아니라 동반 신장 질환과 당화 혈색소, 당뇨 조절 약제 등을 비교함으로써 기본적인 임상 상태를 반영하였다는 점에서 그 의미가 있겠다. 또한 형광안저혈관촬영을 함께 시행하여 황반부관류 상태에 대해 평가하지 못했다는 제한점이 있으며, 추후 황반부관류 상태를 직접적으로 평가할 수 있는 형광안저혈관조영술 혹은 OCTA를 이용한 추가적인 연구를 통해 이러한 OCT에서의 형태학적 변화와 황반부관류 상태와 어떠한 연관성이 있는지 분석하는 것은 질환의 병태생리학적인 원리를 파악하는데 도움이 될 것이라 생각한다.

저자들은 본 연구를 통해 시력이 나빠지거나, 만성 신부전증을 가지고 있는 환자에서 IVTA에 대한 반응이 나쁠 수 있음을 알 수 있었으며, OCT상에서 외망막층에 거대 낭포가 있거나 광수용체 내/외절의 분열, 또는 과반사점이 다량으로 존재할 때 IVTA에 반응을 잘 하지 않음을 알 수 있었다. 위에 기술한 여러 가지 한계점에도 불구하고 본 연구는 임상 진료에 있어서 위와 같은 환자들의 치료 전략을 세움에 있어서 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

결론적으로 본 연구를 통해 anti-VEGF 치료에 반응이 없었던 환자들에서 IVTA의 임상적 효과와 그 유용성을 알 수 있었으며, IVTA에 반응이 좋았던 환자와 그렇지 않았던 환자들을 분석함으로써 치료 전 환자의 임상적 요소와 OCT의 형태학적 특징을 통해 IVTA에 반응이 나쁠 수 있는 환자들을 미리 예측하고 그 치료 계획을 세우는 데에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

Conflicts of Interest

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

References

1. Keenan TD, Johnston RL, Donachie PH, et al. United Kingdom National Ophthalmology Database Study: Diabetic Retinopathy; Report 1: prevalence of centre-involving diabetic macular oedema and other grades of maculopathy and retinopathy in hospital eye services. *Eye (Lond)* 2013;27:1397-404.
2. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32.
3. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372:1193-203.
4. 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.
5. Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:636-43.
6. Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR, et al. Persistent macular thickening following intravitreal aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for central-involved diabetic macular edema with vision impairment: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2018;136:257-69.
7. Bressler SB, Oda I, Maguire MG, et al. Factors associated with visual acuity and central subfield thickness changes when treating diabetic macular edema with anti-vascular endothelial growth factor therapy: an exploratory analysis of the protocol T randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2019;137:382-9.
8. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-7.
9. Yilmaz T, Weaver CD, Gallagher MJ, et al. Intravitreal triamcinolone acetate injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review. *Ophthalmology* 2009;116:902-13.
10. Qi HP, Bi S, Wei SQ, et al. Intravitreal versus subtenon triamcinolone acetate injection for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Curr Eye Res* 2012;37:1136-47.
11. Bressler SB, Glassman AR, Almkhater T, et al. Five-year outcomes of ranibizumab with prompt or deferred laser versus laser or triamcinolone plus deferred ranibizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2016;164:57-68.

12. Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: long-term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1892-903.
13. Kim MW, Moon H, Yang SJ, Joe SG. Effect of posterior subtenon triamcinolone acetonide injection on diabetic macular edema refractory to intravitreal bevacizumab injection. *Korean J Ophthalmol* 2016;30:25-31.
14. Lee J, Moon BG, Cho AR, Yoon YH. Optical coherence tomography angiography of DME and its association with anti-VEGF treatment response. *Ophthalmology* 2016;123:2368-75.
15. Zur D, Iglicki M, Busch C, et al. OCT Biomarkers as functional outcome predictors in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant. *Ophthalmology* 2018;125:267-75.
16. Sutter FK, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2004;111:2044-9.
17. 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.
18. Zajac-Pytrus HM, Kaczmarek R, Stróńska-Lipowicz D, et al. The effects and safety of intravitreal triamcinolone injections in the treatment of diabetic macular edema. *Adv Clin Exp Med* 2017;26:45-9.
19. Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;140:695-702.
20. Dehghan MH, Ahmadieh H, Ramezani A, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2008;28:7-17.
21. Shin YU, Hong EH, Lim HW, et al. Quantitative evaluation of hard exudates in diabetic macular edema after short-term intravitreal triamcinolone, dexamethasone implant or bevacizumab injections. *BMC Ophthalmol* 2017;17:182.
22. Hsieh YT, Tsai MJ, Tu ST, Hsieh MC. Association of abnormal renal profiles and proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema in an Asian population with type 2 diabetes. *JAMA Ophthalmol* 2018;136:68-74.
23. Zhuang X, Cao D, Yang D, et al. Association of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema with renal function in southern Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a single-centre observational study. *BMJ Open* 2019;9:e031194.
24. Hammes HP, Welp R, Kempe HP, et al. Risk factors for retinopathy and DME in type 2 diabetes-results from the German/Austrian DPV database. *PLoS One* 2015;10:e0132492.
25. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev* 2008;4:39-45.
26. Tso MO. Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmology* 1982;89:902-15.
27. Franze K, Grosche J, Skatchkov SN, et al. Muller cells are living optical fibers in the vertebrate retina. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:8287-92.
28. Murakami T, Nishijima K, Akagi T, et al. Optical coherence tomographic reflectivity of photoreceptors beneath cystoid spaces in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1506-11.
29. Strong S, Liew G, Michaelides M. Retinitis pigmentosa-associated cystoid macular oedema: pathogenesis and avenues of intervention. *Br J Ophthalmol* 2017;101:31-7.
30. Deák GG, Bolz M, Ritter M, et al. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6710-4.
31. Reznicek L, Cserhati S, Seidensticker F, et al. Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e529-36.
32. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:914-20.
33. Framme C, Schweizer P, Imesch M, et al. Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5814-8.
34. Kang JW, Chung H, Kim HC. Correlation of optical coherence tomographic hyperreflective foci with visual outcomes in different patterns of diabetic macular edema. *Retina* 2016;36:1630-9.

국문초록

유리체강 내 베바시주맵에 불응성인 당뇨병반부종에서 트리암시놀론 주사의 효과와 특징

목적: 베바시주맵 주사에 불응성인 당뇨병반부종 환자에서 유리체강 내 트리암시놀론 주사(intravitreal triamcinolone injection, IVTA) 효과와 이와 연관된 특징을 알아보았다.

대상과 방법: 총 50안 중 IVTA 이후 중심황반두께(central macular thickness, CMT)가 50 μm 이상 감소를 보이지 않거나 300 μm 이상으로 지속되는 환자를 비반응군(12안)으로 정의했다. IVTA 이전과 이후 1, 3, 6개월에서 logMAR 최대교정시력과 CMT를 측정하였다.

결과: IVTA 이전 및 1, 3, 6개월에 CMT (μm)는 각각 494.96, 338.67, 352.15, 382.04였고(모두 $p < 0.001$), 최대교정시력은 0.74, 0.53 ($p = 0.006$), 0.37 ($p = 0.001$), 0.74 ($p = 0.744$)였다. 비반응군은 낮은 초기 시력(odds ratio [OR], 4.73; $p = 0.008$), 만성 신장 질환(OR, 8.4; $p = 0.005$), 외핵층의 거대 낭포(OR, 8.5; $p = 0.005$), 광수용세포의 내/외절의 완전 분열(OR, 9.0; $p = 0.021$), 20개 이상의 과반사점(OR, 4.3; $p = 0.037$)과 연관이 있었다.

결론: 베바시주맵 주사에 불응성인 당뇨병반부종 환자에서 IVTA는 효과적인 치료로 활용될 수 있으나, 만성 신장 질환, OCT에서 외핵층의 거대 낭포, 내/외절의 완전 분열, 다량의 과반사점이 보이는 환자에서는 반응이 적을 것으로 생각한다.