당뇨황반부종을 대상으로 한 유리체강내 애플리버셉트 치료의 단기 효과

Short-term Efficacy of Intravitreal Aflibercept Therapy for Diabetic Macular Edema

황재형, 박새미, 김철구, 김종우, 김재휘

Jae Hyeong Hwang, Saemi Park, Chul Gu Kim, Jong Woo Kim, Jae Hui Kim

김안과병원

Kim's Eye Hospital, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate short-term clinical outcomes of patients with diabetic macular edema (DME) who received intravitreal aflibercept injection.

Methods: Retrospective review of medical records was performed for 28 eyes with DME that received aflibercept injection. The best-corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) before injection were compared with those at 1 month and 2-3 months after injection. In addition, the factors associated with degree of improvement in BCVA after treatment were analyzed.

Results: Mean BCVA was significantly improved from logMAR 0.61 ± 0.31 before injection to 0.45 ± 0.25 ($p = 0.001$) after 1 month and to 0.51 ± 0.28 ($p = 0.003$) after 2-3 months. Mean CMT was significantly decreased from $553.8 \pm 144.3 \mu\text{m}$ before injection to $331.9 \pm 76.5 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$) after 1 month and to $388.2 \pm 125.4 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$) after 2-3 months. Poorer BCVA and greater CMT before injection were associated with greater visual improvement during 1 month after injection.

Conclusions: These results suggest that marked visual improvement and CMT reduction occur in DME patients after aflibercept injection.

Keywords: Diabetic retinopathy; Macular edema; Outcome; Visual acuity

서론

당뇨병은 전 세계적으로 그 유병률이 증가하는 추세로, 당뇨병과 관련된 대표적인 눈 합병증인 당뇨병망막병증은 아시아태평양 지역에서 심각한 시력저하의 주된 원인 중 하나로 알려져 있다 [1,2]. 국내 조사 결과에 따르면 당뇨 환자의 약 15.8%에서 당뇨 망막병증을 동반하는 것으로 나타났다[3].

당뇨황반부종은 당뇨병망막병증이 있는 환자에서 시력저하를

유발할 수 있는 중요한 원인이며, 이러한 황반부종의 감소를 위하여 국소 레이저 치료, 안구내 스테로이드주입술 등 다양한 방법들이 시도되어 왔다[4]. 유리체내 항혈관내피성장인자 주입술 치료는 당뇨황반부종의 치료를 위해 이용되는 대표적인 방법 중 하나로 부종의 소실과 시력호전에 뛰어난 효과가 있는 것으로 나타났다[5,6]. 현재 베바시주맵, 라니비주맵, 애플리버셉트 세 가지 약제가 당뇨황반부종의 치료에 널리 이용되고 있다. 이들 중 가장 최근 도입된 애플리버셉트의 경우 당뇨황반부종을

Address reprint requests to Jae Hui Kim, MD

Kim's Eye Hospital, #136 Yeongsin-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07301, Korea
Tel: 82-2-2639-7664, Fax: 82-2-2639-7824
E-mail: kjh7997@daum.net

Received: 2021. 1. 22.

Revised: 2021. 2. 7.

Accepted: 2021. 2. 9.

효과적으로 치료할 수 있는 것으로 알려졌으며[7-9], 주사 전 시력이 불량하였던 눈에서 다른 약제에 비해 보다 나은 시력호전 효과를 보였다는 연구 결과도 있다[9]. 또한 기존에 다른 약제에 반응이 좋지 않았던 당뇨황반부종에서도 애플리버셉트로 교체 투여 시 일부에서는 뚜렷한 효과가 나타났다[10-12].

국내에서 애플리버셉트 약제는 2014년 9월 당뇨황반부종의 치료에 승인되었으며, 현재 당뇨황반부종으로 진단된 환자들에겐 이용할 수 있는 유용한 치료 방법 중 하나로 자리잡고 있다. 그럼에도 불구하고 당뇨황반부종에서 베바시주맵이나 라니비주맵의 치료 효과에 대해서는 국내 문헌에 보고되어 있는 반면[6,13], 애플리버셉트의 치료 효과에 대해서는 아직 국내 보고가 없다. 이에 본 연구에서는 국내 당뇨황반부종 환자에서 시행된 애플리버셉트 치료의 단기 효과에 대해 보고하고 단기 시력 호전과 관련된 인자를 분석하고자 한다.

대상과 방법

본 연구는 단일 기관에서 시행된 후향적 연구로 헬싱키선언에 입각하여 시행되었으며, Institutional Review Board (IRB) 승인을 획득하였다(Kim's Eye Hospital IRB, No. 2019-05-004). 2013년 3월부터 2014년 3월까지 당뇨황반부종의 치료를 위해 애플리버셉트 주사를 시행 받은 환자를 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 추가적인 포함 기준은 다음과 같았다: 1) 20세 이상, 2) 애플리버셉트 주사 전 빛간섭단층촬영에서 망막내액이나 망막하액이 관찰되면서 중심망막두께 300 μm 이상이었던 경우. 또한 제외 기준은 다음과 같았다: 1) 이전에 유리체망막 수술을 시행 받은 병력이 있는 경우, 2) 애플리버셉트 주사 후 1개월 이상 추적 관찰되지 않은 경우. 이전에 당뇨황반부종의 치료를 위해 항혈관내피성장인자 주사치료 혹은 레이저광응고술을 시행 받은 병력이 있는 경우는 연구에서 제외하지 않았다.

증식당뇨망막병증과 비증식당뇨망막병증은 안저검사 소견과 형광안저혈관조영검사 소견을 바탕으로 구분하였다. 당뇨망막병증의 진단 시점부터 애플리버셉트 주사가 시행된 시점 사이에 시행한 검사에서 망막의 신생혈관 발생이 확인된 기록이 있는 경우 증식당뇨망막병증으로 구분하였으며, 그렇지 않은 경우 비증식당뇨망막병증으로 구분하였다.

애플리버셉트 주사 전, 주사 후 1개월 및 주사 후 2-3개월의 최대교정시력과 빛간섭단층촬영 결과 도출된 중심망막두께를 확인하였다. 빛간섭단층촬영은 Spectralis™ (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) 혹은 RS 3000™ (Nidek Co., Ltd., Tokyo, Japan) 기기를 이용하였다.

유리체내 주사는 외래 수술실에서 시행되었다. 시술 전 0.5% proparacaine (Alcaine®; Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 점안

한 뒤 1.25% povidone iodine을 시술할 눈에 점안하고 속눈썹을 포함하여 눈 주위를 닦았다. 개검기를 끼우고 1.25% povidone iodine을 한 번 더 점안한 뒤 각막 윤부에서 3.0 mm 혹은 3.5 mm 하측 사분면 혹은 상측 사분면에 30게이지 일회용 바늘을 이용하여 애플리버셉트(2.0 mg/0.05 mL)를 주사하였다. 주사 1개월 및 2-3개월 후 최대교정시력을 측정하고, 빛간섭단층촬영을 시행하여 중심망막두께를 확인하였다. 애플리버셉트 주사를 여러 번 시행 받은 경우 첫 주사 후 결과를 분석하였으며, 한 명의 환자에서 양안에 애플리버셉트 주사를 시행 받은 경우 먼저 주사한 눈을 연구에 포함하였다.

주사 전 최대교정시력과 중심망막두께를 주사 후 1개월 및 2-3개월에 측정된 값과 서로 비교하였다. 또한 애플리버셉트 치료에 대한 반응을 예측할 수 있는 인자를 확인하기 위해 아래와 같은 인자들에 따라 주사 후 1개월 동안 시력 변화량에 차이가 있는지 확인하였다; 나이(≤ 61 세 vs. > 61 세), 성별(남성 vs. 여성), 고혈압 유무, 당뇨병 유병 기간(≤ 10 년 vs. > 10 년), 당뇨망막병증의 단계(비증식당뇨망막병증 vs. 증식당뇨망막병증), 수정체 상태(유수정체 vs. 위수정체), 기존에 당뇨황반부종에 대한 치료 여부(치료를 시행 받은 경우 vs. 치료를 시행 받지 않은 경우), 주사 전 측정된 시력(≤ 0.2 vs. > 0.2), 중심망막두께($\leq 500 \mu\text{m}$ vs. $> 500 \mu\text{m}$). 이전에 당뇨황반부종에 대한 치료를 시행 받은 병력이 있는 경우, 애플리버셉트 주사 전 가장 최근 시행한 치료 직전 및 치료 1-2개월 후의 중심망막두께 변화 정도와 애플리버셉트 주사 1개월 후 변화 정도를 서로 비교하였다. 주사 전 6개월 이내에 당화혈색소(HbA1c) 수치를 측정한 경우 당화혈색소 수치와 주사 후 1개월 동안 시력 및 중심망막두께의 변화량 사이의 상관관계를 추가로 분석하였다. 시력의 경우 통계분석을 위해 logarithm of minimal angle of resolution (LogMAR) 값으로 변환하였다.

통계 분석에는 SPSS 프로그램(SPSS ver. 12.0 for Windows; IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. Repeated measures analysis of variances with a Bonferroni's correction 방법을 이용하여 서로 다른 시점에 측정된 값을 비교하였다. 서로 다른 두 군 사이의 비교는 Mann-Whitney *U* test를 이용하였으며, 상관관계 분석에는 Pearson correlation analysis를 이용하였다. 0.05 미만의 *p*값을 통계적으로 유의한 값으로 정의하였다.

결과

전체 28안(28명)을 대상으로 연구를 시행하였다(Table 1). 남성 18명, 여성 10명이었으며, 평균 연령은 61.1 ± 9.4 세였다. 당뇨병의 유병 기간은 평균 10.2 ± 7.5 년이었으며, 비증식당뇨망막병증이 21명, 증식당뇨망막병증이 7명이었다. 8명의 경우 당뇨황반부종에 대한 초기 치료로 애플리버셉트가 이용되었으며, 나

Table 1. Baseline characteristics of 28 patients (28 eyes) who received aflibercept therapy to treat diabetic macular edema

Characteristic	Value
Age (years)	61.1 ± 9.4
Sex	
Male	18 (64.3)
Female	10 (35.7)
Hypertension	12 (42.9)
Duration of diabetes mellitus (years)	10.2 ± 7.5
Degree of diabetic retinopathy	
Non-proliferative	21 (75.0)
Proliferative	7 (25.0)
Hemoglobin A1c*	7.2 ± 1.2
History of treatment for diabetic macular edema	20 (71.4)
Method of prior treatment	
Intravitreal bevacizumab	20
Intravitreal bevacizumab plus subtenon TA	5
Intravitreal TA	2
Intravitreal dexamethasone implant	1
Focal laser photocoagulation	1
Best-corrected visual acuity (logMAR)	0.61 ± 0.31
Central retinal thickness (μm)	553.8 ± 144.3

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). TA = triamcinolone acetonide; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

*Data from 21 patients with available HbA1c result.

머지 20명의 경우 당뇨황반부종에 대한 다른 치료를 시행 받은 병력이 있었다. 21명의 경우 애플리버셉트 주사 전 당화혈색소 수치를 측정하였으며, 평균 수치는 7.2 ± 1.2% (5.4–9.3%)였다.

평균 logMAR 시력은 애플리버셉트 주사 전 0.61 ± 0.31, 주사 후 1개월에 0.45 ± 0.25, 2-3개월에 0.51 ± 0.28로 측정되었는데(Fig. 1A), 1개월($p = 0.001$) 및 2-3개월($p = 0.003$)에 측정된 시력은 진단시와 비교하여 유의하게 호전된 것으로 나타났다. 주사 후 1개월에 logMAR 시력 0.2 이상의 시력호전을 보인 경우는 10안(35.7%)이었으며, logMAR 시력 0.2 미만의 시력호전을 보인 경우는 12안(42.9%), 시력변동이 없었던 경우는 6안(21.4%)이었다. 주사 전보다 시력이 악화된 경우는 없었다. 주사 후 2-3개월에 logMAR 시력 0.2 이상의 시력호전을 보인 경우는 8안(28.6%), logMAR 시력 0.2 미만의 시력호전을 보인 경우는 5안(17.9%), 시력변동이 없었던 경우는 14안(50.0%)이었으며, 주사 전에 비해 시력이 악화된 경우는 1안(3.6%)이었다.

Figure 1. Changes in logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) best-corrected visual acuity (BCVA) (A) and central retinal thickness (B) in eyes treated with intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. Statistical analysis was performed using repeated measures analysis of variance with Bonferroni's correction.

평균 중심망막두께는 주사 전 553.8 ± 144.3 μm, 주사 후 1개월에 331.9 ± 76.5 μm, 2-3개월에 388.2 ± 125.4 μm로 측정되었는데(Fig. 1B), 1개월($p < 0.001$) 및 2-3개월($p < 0.001$)에 측정된 중심망막두께는 주사 전과 비교하여 유의하게 감소되었다. 주사 후 1개월의 경우 28안 모두에서 주사 전에 비해 중심망막두께가 감소하였다. 주사 후 2-3개월의 경우 24안에서 주사 전에 비해 중심망막두께가 감소하였으며, 4안의 경우 주사 전에 비해 증가한 값을 보였다. Fig. 2는 애플리버셉트 주사 후 황반두께의 감소와 함께 시력호전이 나타난 대표 증례를 보여준다.

애플리버셉트 주사 전 시력이 나쁠수록($p = 0.001$), 중심망막두께가 두꺼울수록($p = 0.037$) 주사 후 1개월 동안 더 큰 폭의 시력호전이 나타났다(Table 2). 나이($p = 0.639$), 성별($p = 0.981$), 고혈압($p = 0.869$), 당뇨병의 유병 기간($p = 0.059$), 당뇨망막병증의 단계($p = 0.482$), 수정체 상태($p = 0.408$), 당뇨황반부종에 대한 과거 치료 병력($p = 0.177$)의 차이에 따른 시력 변화 정도에는

Figure 2. A representative case showing treatment outcome of intravitreal aflibercept. A 63-year-old patient was diagnosed with diabetic macular edema (A). The best-corrected visual acuity (BCVA) was 0.5 at diagnosis. The patient was treated with intravitreal aflibercept injection. One month after injection (B), the BCVA improved to 0.7 accompanied with partial resolution of macular edema. Two months after (C), the BCVA improved to 0.8 with further resolution of macular edema.

유의한 차이가 없었다.

애플리버셉트 주사 전 다른 치료를 시행 받은 병력이 있는 20안 중 2안에서는 가장 최근에 시행된 치료 전후의 빛간섭단층촬영 결과가 없었다. 나머지 18안의 경우 애플리버셉트 주사 전 마지막 치료로 13안에서 유리체강내 아바스틴주입술, 1안에서 유리체강내 트리암시놀론주입술, 4안에서 유리체강내 베바시주맙주입술 및 후테논나하 트리암시놀론주입술 병합요법이 시행되었는데, 애플리버셉트 주사 전 평균 4.1 ± 2.1 개월에 시행되었다. 치료 전 중심망막두께는 $547.6 \pm 134.4 \mu\text{m}$ 였으며 치료 1-2개월 후 $440.6 \pm 115.1 \mu\text{m}$ 로 측정되었다. 이와 비교하였을 때, 애플리버셉트 주사 후 1개월 동안 중심망막두께가 유의하게 더 감소한 결과를 보였다($p = 0.041$). 당화혈색소 수치를 확인할 수 있었던 21안에서 당화혈색소 수치는 주사 후 1개월 동안 나타난 시력($p = 0.130$) 및 중심망막두께($p = 0.915$) 변화 정도와 유의한 상관관계가 없었다.

Table 2. Comparisons of degree of change in BCVA during 1 month after aflibercept injection according to baseline characteristics

Characteristic	Degree of Improvement in BCVA (logMAR)	p-value*
Age (years)		0.639
≤ 61	0.15 ± 0.13	
> 61	0.17 ± 0.12	
Sex		0.981
Male	0.16 ± 0.12	
Female	0.16 ± 0.14	
Hypertension		0.869
Presence	0.16 ± 0.12	
Absence	0.17 ± 0.13	
Duration of diabetes mellitus (years)		0.059
≤ 10	0.13 ± 0.14	
> 10	0.21 ± 0.09	
Degree of diabetic retinopathy		0.482
Non-proliferative	0.19 ± 0.14	
Proliferative	0.15 ± 0.12	
Phakic status		0.408
Phakia	0.17 ± 0.13	
Pseudophakia	0.12 ± 0.11	
History of treatment for diabetic macular edema		0.177
Previous treatment (+)	0.18 ± 0.12	
Previous treatment (-)	0.11 ± 0.11	
BCVA (logMAR)		0.001
≤ 0.2	0.24 ± 0.12	
> 0.2	0.08 ± 0.07	
Central retinal thickness (μm)		0.037
≤ 500	0.11 ± 0.11	
> 500	0.21 ± 0.12	

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

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

*Statistical analysis was performed using Mann-Whitney U test.

고찰

본 연구에서는 당뇨병반부종에 대한 애플리버셉트 1회 주사 후 1개월에 유의한 시력호전과 중심망막두께의 감소가 나타났으며, 전체 환자의 35.7%에서 logMAR 시력 0.2 이상의 뚜렷한 시력호전이 나타났다. 2-3개월 시점의 경우 시력이 약간 악화되었으며,

중심망막두께 역시 다시 증가하는 경향을 보였으나 주사 전에 비해서는 여전히 유의하게 호전된 값을 유지하였다.

당뇨황반부종에서 애플리버셉트의 효과를 평가한 초기 임상시험인 DME and VEGF Trap-Eye: Investigation of Clinical Impact (DA VINCI) 연구에서는 첫 3개월 간 매달 주사 후 2개월 간격으로 지속 주사하였을 때, 24주 후 +8.5 Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 문자의 뚜렷한 시력 호전이 나타났는데, 이는 국소레이저 치료를 받은 군에서 나타난 +2.5 ETDRS 문자의 시력호전에 비해 더 나은 결과였다[7]. 이후 시행된 임상시험에도 동일한 주사 방식을 이용하였을 때, 애플리버셉트 치료군에서 56주에 +10.7 ETDRS 문자의 시력호전이 나타났으며, 이는 국소레이저 치료를 시행 받은 군(+0.2~+1.2 ETDRS 문자)에 비해 유의하게 더 나은 결과였다[8]. 최근 발표된 Lukic et al. [14]의 연구에서는 실제 진료 환경에서 애플리버셉트를 이용하여 당뇨황반부종을 치료한 결과를 보고하였는데, 12개월 동안 평균 6.9회의 주사를 시행하여 평균 약 10 ETDRS 문자의 유의한 시력호전과 평균 약 125 μ m의 유의한 중심망막두께 감소를 얻을 수 있었다. 당뇨황반부종에서 애플리버셉트와 라니비주맵, 베바시주맵의 효과를 비교한 Wells et al. [15]의 연구에서는 2년 동안 평균 15회의 애플리버셉트 주사가 시행되었는데, 이는 라니비주맵(15회)이나 베바시주맵(16회)과 뚜렷한 차이가 없었다. 시력의 경우 애플리버셉트로 치료군의 경우 평균 약 12.8 ETDRS 문자 호전된 데 반하여 라니비주맵 치료군은 약 12.3 ETDRS 문자 호전, 베바시주맵 치료군은 약 10.0 ETDRS 문자 호전되는 결과를 보였다. 본 연구에서는 주사 후 1개월에 약 logMAR 0.16, 2-3개월에 logMAR 0.1의 시력호전이 나타났는데, 애플리버셉트를 연속 주사하지 않고 1회만 주사하였으며, 기존에 타 치료를 시행 받은 안들이 다수 포함되어 있었다는 점이 상대적으로 낮은 시력호전 정도와 연관되었을 것으로 생각된다.

경우에 따라 애플리버셉트의 효과가 타 항혈관내피성장인자 억제제에 비해 더 나을 수 있다는 결과들도 보고되어 있다. 당뇨황반부종의 치료에 이용되는 베바시주맵, 라니비주맵, 애플리버셉트의 효과를 서로 비교한 DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) 연구에서는 초기 시력이 좋지 않았던 경우 애플리버셉트가 다른 두 약제에 비해 보다 나은 효과를 보이는 것으로 나타났다[9]. Laiginhas et al. [11]은 이전에 베바시주맵에 반응이 좋지 않았던 당뇨황반부종에서 애플리버셉트 치료를 통해 유의한 시력의 호전과 망막두께 감소를 얻을 수 있다고 보고하였으며, 이러한 결과는 Bahrami et al. [12]의 연구에서도 비슷하게 나타났다. 본 연구에서는 기존에 당뇨황반부종에 대한 치료를 시행 받았던 20안 중 17안에서 애플리버셉트 주사 전 가장 최근 치료로 베바시주맵 주사 혹은 베바시주맵 주사+후테논나하 트리암시놀론 병합요법을 시행 받았다. 특

히 기존 치료 후의 망막두께 감소 정도와 비교가 가능하였던 18안의 대부분은 베바시주맵을 중심으로 한 치료가 시행되었다. 따라서 기존의 치료 후 관찰된 중심망막두께 감소 정도에 비해 애플리버셉트 주사 후에 나타난 감소 정도가 유의하게 더 높게 나타난 본 연구의 결과는 애플리버셉트의 효과가 베바시주맵에 비해 더 나을 수 있다는 기존 연구 결과들[9,11,12]과 일맥상통하는 결과라 할 수 있을 것이다. 애플리버셉트는 VEGF-A뿐 아니라 VEGF-B와 placental growth factor까지 억제할 수 있는 약제이며, 더 나아가 VEGF에 매우 강하게 결합하는 것으로 알려져 있다[16]. 이러한 약제의 특성이 베바시주맵에 비해 보다 나은 해부학적 결과를 보인 데 영향을 주었을 것으로 추측된다. 본 연구에서는 기존에 트리암시놀론 치료를 시행 받은 안이 소수에 불과하여 애플리버셉트 주사의 효과를 트리암시놀론 치료의 효과와 비교하기는 어려운 면이 있었다. 이 부분에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

항혈관내피성장인자를 이용하여 당뇨황반부종을 치료할 때, 나이, 인종, 당뇨망막병증의 진행 정도 등 다양한 인자들이 치료 결과에 영향을 미칠 수 있다는 점이 보고되어 있다[17]. 본 연구에서는 주사 전 시력이 좋지 않았던 경우와 주사 전 중심망막두께가 두꺼웠던 경우 주사 후 보다 높은 정도의 시력호전이 나타났으며, 다른 인자들은 시력호전의 정도와 뚜렷한 연관성을 확인할 수 없었다. 그러나 본 연구에 포함된 환자들 중 대부분에서 기존에 당뇨황반부종에 대한 다양한 치료를 시행 받은 병력이 있다는 점을 고려하였을 때, 향후 보다 잘 통제된 연구를 통해 관련 인자를 확인하고자 하는 시도가 필요할 것이다.

당화혈색소 수치가 낮은 환자, 즉 당뇨 조절이 비교적 잘 되고 있는 환자의 경우 항혈관내피성장인자 치료 후 보다 나은 시력 결과를 보이는 것으로 알려져 있다[17,18]. 본 연구에서는 6개월 이내의 당화혈색소 수치를 확인할 수 있었던 21명을 대상으로 분석하였을 때, 당화혈색소 수치와 치료 결과 사이에 유의한 연관관계가 관찰되지 않았다. 그러나 본 연구에 포함된 환자들의 당화혈색소 수치는 최소 5.4에서 최대 9.3 사이로, 비교적 좁은 범위였으며, 이 부분이 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 높을 것으로 판단된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 본 연구는 후향적 연구이며 단기 추적 관찰 결과만을 분석하였다. 당뇨황반부종에 대한 다양한 치료를 시행 받은 환자들이 다수 포함되어 이러한 부분이 결과에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 또한 주사 후 두 번째 추적 관찰 시점까지의 기간이 2-3개월로 환자에 따라 차이가 있어 정확한 2개월 혹은 3개월 시점의 결과를 얻기 어려웠다. 마지막으로 의무기록 상 1형(type 1) 혹은 2형(type 2) 당뇨병 여부를 정확하게 확인하기 어려웠기에, 당뇨병의 종류가 주사 치료 후 반응에 미치는 영향에 대해서는 평가하지 못하였다.

요약하면 본 연구에서는 당뇨황반부종에서 애플리버셉트 치료의 단기 효과를 분석하였는데, 1회 주사 후 1개월에 유의한

망막두께의 감소와 함께 뚜렷한 시력호전이 나타났으며, 일부 안에서는 약제의 효과가 2-3개월까지 지속되었다. 더 나아가 이전에 시행된 다른 치료에 비해 보다 나은 해부학적 결과를 보였다. 이와 같은 본 연구의 결과는 애플리버셉트 주사가 당뇨황반부종 환자에게 유용한 치료 방법이라는 점을 시사한다.

Sources of Funding

This work was supported by Kim's Eye Hospital Research Center.

Conflicts of Interest

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

References

1. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1227-39.
2. Chua J, Lim CXY, Wong TY, Sabanayagam C. Diabetic retinopathy in the Asia-Pacific. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018;7:3-16.
3. Jee D, Lee WK, Kang S. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:6827-33.
4. Mitchell P, Wong TY, Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2014;157:505-13.e1-8.
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. Lee SW, Kim MS, Kim ES, et al. Long-term results of intravitreal bevacizumab injection for macular edema: retinal vein obstruction and diabetic retinopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:211-8.
7. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:1819-26.
8. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:2247-54.
9. 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.
10. Chen YY, Chang PY, Wang JK. Intravitreal aflibercept for patients with diabetic macular edema refractory to bevacizumab or ranibizumab: analysis of response to aflibercept. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6:250-5.
11. Laiginhas R, Silva MI, Rosas V, et al. Aflibercept in diabetic macular edema refractory to previous bevacizumab: outcomes and predictors of success. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256:83-9.
12. Bahrami B, Hong T, Zhu M, et al. Switching therapy from bevacizumab to aflibercept for the management of persistent diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255:1133-40.
13. Kim K, Kim ES, Kwak HW, Yu SY. Long-term outcomes of diabetic macular edema following initial intravitreal ranibizumab injection based on morphologic pattern. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:1604-12.
14. Lukic M, Williams G, Shalchi Z, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular oedema: Moorfields' real-world 12-month visual acuity and anatomical outcomes. *Eur J Ophthalmol* 2020;30:557-62.
15. 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.
16. Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, Stewart MW. Aflibercept for age-related macular degeneration: a game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol* 2012;154:222-6.
17. Bressler SB, Odia 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.
18. Campos A, Campos EJ, do Carmo A, et al. Evaluation of markers of outcome in real-world treatment of diabetic macular edema. *Eye Vis (Lond)* 2018;5:27.

국문초록

당뇨황반부종을 대상으로 한 유리체강내 애플리버셉트 치료의 단기 효과

목적: 유리체강내 애플리버셉트 주사를 시행 받은 당뇨황반부종 환자의 단기 임상 결과를 알아보고자 한다.

대상과 방법: 당뇨황반부종으로 진단받고 애플리버셉트 주사를 시행 받은 28안을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 주사 전 최대교정시력과 중심망막두께를 주사 후 1개월 및 2-3개월에 측정된 값과 서로 비교하였다. 추가적으로 애플리버셉트 치료 후 시력호전 정도와 관련된 인자를 분석하였다.

결과: 평균 시력은 주사 전 logMAR 0.61 ± 0.31 에서, 주사 후 1개월에 0.45 ± 0.25 ($p = 0.001$), 2-3개월에 0.51 ± 0.28 ($p = 0.003$)로 유의하게 호전되었다. 평균 중심망막두께는 주사 전 $553.8 \pm 144.3 \mu\text{m}$ 에서 주사 후 1개월에 $331.9 \pm 76.5 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$), 2-3개월에 $388.2 \pm 125.4 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$)로 유의하게 감소하였다. 주사 전 시력이 나쁠수록($p = 0.001$), 중심망막두께가 두꺼울수록($p = 0.037$) 주사 후 1개월 동안 더 큰 폭의 시력호전이 나타났다.

결론: 당뇨황반부종에서 애플리버셉트 주사 후 단기적으로 뚜렷한 시력호전과 중심망막두께 감소가 나타났다.