유리체내 주사 시 사용하는 주사기에서의 실리콘기름 방출 비교 실험

Release of Silicone Oil Droplets from Off-label Syringes Used for Intravitreal Injection

송용연¹, 이종하², 이민우¹, 이영훈¹, 백승국³

Yong Yeon Song¹, Jong Ha Lee², Min Woo Lee¹, Young Hoon Lee¹, Seung Kook Baek³

¹건양대학교 의과대학 안과학교실, ²대한민국 공군 제17전투비행단, ³밝은누리안과 병원

¹Department of Ophthalmology, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

²17th Fighter Wing, Republic of Korea Air Force, Cheongju, Korea

³Nuri Eye Hospital, Daejeon, Korea

Purpose: This study aimed to compare the release of silicone oil (SO) by different brands of off-label syringes for intravitreal injection after agitation by flicking.

Methods: Syringes of 3 different brands were analyzed for rates of SO release under four conditions using a light microscope; group 1: bevacizumab with agitation; group 2: bevacizumab without agitation; group 3: fluid with agitation, group 4: fluid without agitation.

Results: The presence of SO droplets showed significant difference according to syringe type ($p < 0.001$, 65%, 7.5%, 40%, respectively). For qualitative data on the presence of SO droplets according to agitation, Syringe 1 and Syringe 3 showed significantly higher frequency in the agitation group ($p < 0.001$, $p = 0.003$). For quantitative data on the number of SO droplets according to agitation, Syringe 1 and Syringe 3 released significantly more SO droplets in the agitation group ($p < 0.001$, $p = 0.001$). However, there was no difference in the comparison of frequency and number of SO droplets according to fluid type in all syringes.

Conclusions: Specific syringe use for intravitreal injections has potential to release more SO droplets than other syringes, especially after agitation by flicking. We advise avoidance of agitation during intravitreal injection and recommend manufacturers consider producing syringes specific for ophthalmic use.

Keywords: Agitation; Intravitreal injection; Silicone oil droplets; Syringe

서론

유리체내 주사는 Aiello et al. [1]이 2004년 유리체내 주사의 가이드라인을 처음 제시한 이후 특정 망막질환을 포함한 안질환의 치료에 초석이 되었다. 2005년 이전의 유리체내 주입술은 허가 초과(off-label)로 감염성 안내염의 항생제주입술, 포도막염이

나 황반부종에서의 스테로이드주입술에서 제한적으로 사용되었으나[2], 항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor)가 나이관련황반변성(age-related macular degeneration)에 효과적인 치료인자로 밝혀지면서 유리체내 주입술은 기하급수적으로 증가하고 있다[3].

비문증은 유리체부유물이 떠다니는 것을 느끼는 증상으로,

Address reprint requests to Seung Kook Baek, MD, PhD

Nuri Eye Hospital, #61 Dunsan-ro, Seo-gu, Daejeon 35233, Korea
Tel: 82-42-485-6644, Fax: 82-42-485-6645
E-mail: backkka@hanmail.net

Received: 2021. 5. 6.

Revised: 2021. 5. 28.

Accepted: 2021. 6. 3.

환자에게 불편을 야기하여 삶의 질에 부정적인 영향을 줄 수 있다[4]. 2006년 Freund et al. [5]은 최초로 유리체내 pegatinib 주입술 후 실리콘기름 방출이 발생한 증례를 보고하였고, 이후 국외의 많은 연구에서 유리체내 주사 후 주사기에서 실리콘기름 방출이 방출되어 비문증을 유발하는 사례들을 보고하였다[6-10]. 실리콘기름은 주사기 몸통(barrel)의 안쪽과 플런저(plunger)의 고무패킹에 도포하여 주사 시 원활하게 미끄러져 움직일 수 있게 만들어 주는데[11,12], Chantelau et al. [13]은 인슐린 용량을 잴 때 주사기를 앞뒤로 이동한 후 인슐린을 주사기 밖으로 배출하면 0.15-0.25 mg의 실리콘기름이 배출된다고 발표하였고, 다른 많은 연구에서도 당뇨 환자에서 인슐린 주입 시 주사기에서 방출되는 실리콘기름의 문제점을 제기하였다[14-16]. 그러나 당뇨 환자의 반복되는 인슐린 주사로 인해 피부에 실리콘기름이 축적되는 것은 피부의 넓은 범위에 존재하는 반면 유리체내 주사로 인한 실리콘기름의 축적은 안구의 작은 공간에 국한되기 때문에 많은 문제를 일으킬 가능성이 있다[5].

저자들은 2019년 3월과 8월 사이에 유리체내 주사 후 비문증을 호소한 증례가 갑자기 증가하였고, 증상을 호소한 모든 환자에서 유리체내 실리콘기름 방출이 확인되어 특정 기간에 제조된 주사기의 제조번호(lot number)를 조사하여 제외하고 유리체내 주사기를 교체한 경험 있다. 이에 본 저자들은 현재 국내에서 유리체내 주사에 일반적으로 사용하고 있는 1 mL 주사기를 상품에 따라 실리콘기름 방출이 방출되는 정도를 비교하였고, 그 유발 요인을 알아보는 실험 연구를 수행하였다.

대상과 방법

유리체내 주사에 사용하는 주사기의 실리콘기름 방출 발생률을 분석하기 위해 서로 다른 세 회사에서 각각 생산되는 세 종류의 1 mL 주사기를 실험에 사용하였다: 1번 주사기 = Shinchang Profi disposable 1 mL syringe (Shinchang Medical Co., Ltd., Gumi, Korea; [lot #VP0166]); 2번 주사기 = BD 1 mL syringe Slip tip with BD PrecisionGlide™ needle 26G 1/2 (Becton Dickinson, Singapore; [lot #0293885]); 3번 주사기 = Sungshim 1 mL syringe (Sungshim Medical Co., Bucheon, Korea; [lot #S0010608]). 군을 나누어 동일한 환경하에 각각의 주사기마다 실온에서 0.06 mL 증류수 혹은 bevacizumab (Avastin®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA)으로 미리 충전한 후, 공기를 0.04 mL 정도 흡인하여 사강(dead space)이 생기는 것을 방지하고, 증류수 또는 Avastin 전체가 주사기 내부에 들어오게끔 하였다. 이후 주사기 바늘을 30게이지(BD PrecisionGlide 30G × 1/2 in., Becton, Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA)로 교체하였다. 모든 주사기(n = 120)는 4가지 군으로 나누었으며(각각, n = 30), 다음과 같은 조건 하에서 시험

되었다: 1군 = 아바스틴 충전 후 교반(agitation)을 시행한 군; 2군 = 교반 없이 아바스틴만 충전한 군; 3군 = 증류수 충전 후 교반을 시행한 군; 4군 = 교반 없이 증류수만 충전한 군.

주사기 준비

모든 군에서 주사기는 Avastin 혹은 증류수에 공기를 충전한 후 30게이지 바늘로 교체하였고, 준비된 주사기는 드레싱 세트에 위치하여 바늘이 위를 향하게 비스듬히 위치하였다. 이후 1군과 3군에서는 주사기를 손가락으로 5차례 연속하여 튕겨 교반을 유도하였고, 2군과 4군은 교반 과정을 수행하지 않았다. 이어서, 바늘을 아래로 향하도록 주사기를 180° 회전한 후, 1군과 3군은 주사기를 10회 연속 튕겨서 모든 유체를 아래쪽으로 그리고 공기를 위쪽으로 옮겼다. 2군과 4군은 동일한 공기/유체 변위를 달성하기 위해 주사기를 부드럽게 움직였다. 위 준비는 검사자 간 변동성을 피하기 위하여 한 명의 검사자(J.H.L.)가 수행하였다.

주사기에서 방출된 유체의 현미경검사

각각의 주사기로부터 액체 10방울을 유리 슬라이드(Paul Marienfeld GmbH & Co. KG, Lauda-Königshofen, Germany) 위에 연속 방출한 후 광학현미경(BX53, Olympus, Tokyo, Japan)으로 관찰하였다. 슬라이드의 유체에 실리콘기름 방출이나 공기 방울이 있는지 검사하고 100배율의 광학 배율(현미경 위에 장착

Figure 1. Light microscopic photographs (x100) for silicone oil droplets and air bubbles of each syringes. (A) Released silicone oil droplets from syringe 1. (B) Air bubbles of syringe 1. (C) Silicone oil droplets (arrow) and air bubbles (arrowhead) of syringe 2. (D) Silicone oil droplets (arrow) and air bubbles (arrowhead) of syringe 3.

한 galaxy S10)로 촬영하였으며, 한 개 주사기 샘플당 3개의 동일한 배율의 이미지를 촬영하였다. 관찰자는 실리콘기름 방울과 공기 방울을 식별하는 방법에 대해 교육을 받은 후 검사를 시행하였다. 실리콘기름 방울은 보통 테두리가 얇고 둥글고 투명한 형태로 나타나며, 공기 방울은 일반적으로 전자와 쉽게 구별되는 이중 회색 고리가 있는 둥근 형태로 나타난다(Fig. 1). 2명의 평가자(Y.Y.S, S.K.B)가 위의 기준에 기초하여 실리콘기름 방울 및 공기 방울의 존재 여부에 대해 현미경으로 샘플을 평가하였다. 불일치한 샘플이 존재할 경우 2명의 관찰자가 함께 검토하고 합의에 도달한 후, 더 정확한 것으로 판단된 관찰자의 데이터가 군 간의 최종 비교 분석을 위해 선택되었다. 실리콘기름 방울 및 공기 방울이 확인될 때마다 각 이미지에서 방울의 수를 세었다. 각 주사기의 이미지 평가에 대하여 한 개의 이미지라도 실리콘기름 방울 및 공기 방울이 확인된 경우 양성으로 판단하였다.

통계적 분석

통계는 SPSS statics software package version 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA)을 사용하였으며, 데이터는 주사기당 총 검사 수에서 실리콘기름 또는 공기 방울의 검출된 횟수를 백분율로 표현하였다. 실리콘기름과 공기 방울의 수는 평균과 표준편차로 표시하였다. 정량 분석을 위해 촬영한 여러 이미지 중 가장 많은 수의 방울 개수가 보이는 이미지를 선택하여 그 숫자를 측정하였다. 관찰자 간 실리콘기름 방울 및 공기 방울의 존재 여부 판단 및 개수 측정에 차이를 보일 수 있으므로 반복성 및 재현성은 변동계수(coefficient of variation, CV), 급내상관계

수(intraclass correlation coefficient, ICC)를 계산하여 평가하였다. 세 가지 주사기에서 실리콘기름 방울이 검출된 비율은 chi-square test를 이용하여 비교하였고, 주사기에 각각에 따라 그룹 간 실리콘기름 방울과 공기 방울의 검출 비율은 Fisher's exact test를 이용하여 비교하였다. 각 주사기에 대하여 그룹 간 평균 실리콘기름 방울 수 비교는 Mann-Whitney test를 이용하여 분석하였다. 모든 통계 분석은 p 값이 0.05 미만인 경우에 유의한 것으로 판단하였다.

결과

총 120개의 주사기로 주사기당 3개의 이미지를 얻었고 각각 1번 주사기 40개, 2번 주사기 40개, 3번 주사기 40개, 총 360개의 이미지에 대하여 2명의 검사자가 이를 평가하였다. 각각의 관찰자가 측정된 값은 높은 급내상관계수(intraclass correlation coefficient > 0.95) 및 낮은 변동계수(coefficient of variation < 5%)를 보여 높은 재현성을 보였다. 120개의 주사기 중 45개에서 실리콘기름 방울이 방출된 것을 관찰하였다(37.5%). 각각 1번 주사기 26개(65.0%), 2번 주사기 3개(7.5%), 3번 주사기 16개(40.0%)로 실리콘기름 방출 빈도에서 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$).

주사기 종류별로 유체 종류 및 교반 유무에 따라 각 그룹 간 실리콘기름 방울 및 공기 방울의 방출 빈도를 비교해 보았다(Table 1). 1번 주사기에 대하여 1군 10개(100%), 2군 5개(50%), 3군 10개(100%), 4군 1개(10%)에서 실리콘기름 방울을 확인할

Table 1. Percentage of oil and air presence and number of silicone oil droplet in each group, according to the type of syringe

	Group 1 (n = 10)	Group 2 (n = 10)	<i>p</i> -value	Group 3 (n = 10)	Group 4 (n = 10)	<i>p</i> -value
Presence of oil						
Syringe 1	10 (100)	5 (50)	0.033 [†]	10 (100)	1 (10)	< 0.001 [†]
Syringe 2	2 (20)	0	0.474 [*]	1 (10)	0	1.000 [*]
Syringe 3	8 (80)	2 (20)	0.023 [†]	5 (50)	1 (10)	0.141 [*]
Presence of air						
Syringe 1	2 (20)	4 (40)	0.628 [*]	4 (40)	1 (10)	0.303 [*]
Syringe 2	3 (30)	1 (10)	0.582 [*]	1 (10)	1 (10)	1.000 [*]
Syringe 3	5 (50)	2 (20)	0.350 [*]	4 (40)	1 (10)	0.303 [*]
Number of silicone oil droplets						
Syringe 1	11.7 ± 4.7	1.1 ± 1.4	< 0.001 ^{††}	7.7 ± 3.5	0.3 ± 0.9	< 0.001 ^{††}
Syringe 2	0.6 ± 1.4	0.0 ± 0.0	0.481 [†]	0.2 ± 0.6	0.0 ± 0.0	0.739 [†]
Syringe 3	2.2 ± 1.9	0.3 ± 0.7	0.009 ^{††}	1.3 ± 1.5	0.1 ± 0.3	0.089 [†]

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). Syringe 1 = Shinchang Medical Co.; Syringe 2 = Becton, Dickinson; Syringe 3 = Sunshim Medical Co.; Group 1 = bevacizumab with agitation; Group 2 = bevacizumab without agitation; Group 3 = fluid with agitation; Group 4 = fluid without agitation.

^{*}Fisher's exact test; [†] p -values < 0.05 that are statistically significant; ^{††}Mann-Whitney test.

수 있었고, 교반 유무에 따른 비교에서 Avastin을 충전한 1군과 2군($p = 0.033$), 증류수를 충전한 3군과 4군($p < 0.001$) 사이에서 실리콘기름 방울 방출 빈도가 유의한 차이를 보였다. 2번 주사기에서는 1군에서 2개(20%), 3군에서 1개(10%)에서만 실리콘기름 방울을 확인하였고, 교반 유무에 따라 실리콘기름 방울 방출 빈도가 유의한 차이를 보이지 않았다. 3번 주사기에서는 1군 8개(80%), 2군 2개(20%), 3군 5개(50%), 4군 1개(10%)에서 실리콘기름 방울이 관찰되었고, Avastin을 충전한 두 군(1군, 2군)에서는 교반 유무에 따라 실리콘기름 방울 방출 빈도가 유의한 차이를 보인 반면($p = 0.023$), 증류수를 충전한 두 군(3군, 4군) 사이에서는 교반 유무에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다. 공기 방울은 1번 주사기에서는 1군 2개(20%), 2군 4개(40%), 3군 4개(40%), 4군 1개(10%)에서 관찰되었고, 2번 주사기에서는 1군 3개(30%), 2군 1개(10%), 3군 1개(10%), 4군 1개(10%)에서 확인되었다. 3번 주사기는 각각 1군 5개(50%), 2군 2개(20%), 3군 4개(40%), 4군 1개(10%)에서 공기 방울이 관찰되었고, 세 종류 주사기 모두에서 그룹 간에 공기 방울 방출 빈도는 유의한 차이를 보이지 않았다. 실리콘기름 방울 방출이 확인된 주사기들에 대하여 주사기 종류별로 유체 및 교반 유무에 따른 평균 실리콘기름 방울 수를 비교하였고(Table 1), 1번 주사기에서는 1군 11 ± 4.7 개, 2군 1.1 ± 1.4 개, 3군 7.7 ± 3.5 개, 4군 0.3 ± 0.9 개로 교반 유무에 따라 Avastin을 충전한 군(1군, 2군), 증류수를 충전한 군(3군, 4군) 모두 각각 실리콘기름 방울 수에서 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$, $p < 0.001$). 2번 주사기에서는 1군($0.6 \pm$

1.4), 3군(0.2 ± 0.6)에서만 실리콘기름 방울이 관찰되었고 교반 유무에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다. 3번 주사기에서는 1군(2.2 ± 1.9), 2군(0.3 ± 0.7), 3군(1.3 ± 1.5), 4군(0.1 ± 0.3)으로 Avastin을 충전한 군(1군, 2군) 내에서는 교반 유무에 따른 유의한 차이를 보였으나($p = 0.009$), 증류수를 충전한 군(3군, 4군) 사이에서는 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.089$).

다음으로 교반에 따라 교반을 시행한 군(1군, 3군)과 교반을 시행하지 않은 군(2군, 4군)을 나누어 주사기 종류 간에 실리콘기름 방울 및 공기 방울 방출 빈도와 평균 실리콘기름 방울 수의 차이를 분석해 보았다(Table 2). 1번 주사기에서 교반을 시행한 군 20개(100%), 시행하지 않은 군 6개(30%)로 실리콘기름 방울 발견 빈도에서 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 2번 주사기에서는 교반을 시행한 군은 3개(15%)에서 실리콘기름 방울이 관찰되었고, 교반을 시행하지 않은 군에서는 실리콘기름 방울이 관찰되지 않았다. 3번 주사기에서는 교반 유무에 따라 각각 13개(65%), 3개(15%)로 실리콘기름 방울 발견 빈도에서 유의한 차이를 보였다($p = 0.003$). 공기 방울은 세 종류 주사기 모두에서 교반에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다. 평균 실리콘기름 방울 수는 1번 주사기에서 각각 9.7 ± 4.5 , 0.7 ± 1.3 , 2번 주사기에서는 0.4 ± 1.0 , 0.0 ± 0.0 , 3번 주사기는 각각 1.8 ± 1.7 , 0.2 ± 0.5 개로 1번과 3번 주사기에서 교반에 따라 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$, $p = 0.001$).

마지막으로 유체의 종류에 따라 Avastin을 충전한 그룹(1군, 2군)과 증류수를 충전한 그룹(3군, 4군)으로 나누어 주사기 종

Table 2. Percentage of oil and air presence and number of silicone oil droplet in agitation and no agitation group, according to the type of syringe

	Group		<i>p</i> -value
	Agitation (Group 1+3)	No agitation (Group 2+4)	
Presence of oil			
Syringe 1	20/20 (100)	6/20 (30)	< 0.001 ^{*†}
Syringe 2	3/20 (15)	0/20 (0)	0.231 [*]
Syringe 3	13/20 (65)	3/20 (15)	0.003 ^{*†}
Presence of air			
Syringe 1	6/20 (30)	5/20 (25)	1.000 [*]
Syringe 2	4/20 (20)	2/20 (10)	0.661 [*]
Syringe 3	9/20 (45)	3/20 (15)	0.082 [*]
Number of silicone oil droplets			
Syringe 1	9.7 ± 4.5	0.7 ± 1.3	< 0.001 ^{††}
Syringe 2	0.4 ± 1.0	0.0 ± 0.0	0.076 [†]
Syringe 3	1.8 ± 1.7	0.2 ± 0.5	0.001 ^{††}

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%). Syringe 1 = Shinchang Medical Co.; Syringe 2 = Becton, Dickinson; Syringe 3 = Sungshim Medical Co.

*Fisher's exact test; † p-values < 0.05 that are statistically significant; ‡ Mann-Whitney test.

류 간에 실리콘기름 및 공기 방울 방출 빈도와 평균 실리콘기름 방울 수를 분석해 보았다(Table 3). 1번 주사기에서 Avastin군 15개(75%), 증류수군 11개(55%)에서 실리콘기름 방울을 확인할 수 있었고, 2번 주사기에서는 Avastin군 2개(10%), 증류수군 1개(5%)에서 실리콘기름 방울이 관찰되었다. 3번 주사기에서는 Avastin군 10개(50%), 증류수군 6개(30%)에서 실리콘기름 방울이 관찰되었고, 세 주사기 모두 유체의 종류에 따른 실리콘기름 방울 방출 빈도가 유의한 차이를 보이지 않았다. 공기 방울 역시 세 종류 주사기 모두에서 유체에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다. 유체의 종류에 따른 평균 실리콘기름 방울 수는 1번 주사기에서 Avastin군이 6.4 ± 6.4 , 증류수군이 4.0 ± 4.6 , 2번 주사기에서는 각각 0.3 ± 1.0 , 0.1 ± 0.4 , 3번 주사기는 1.3 ± 1.7 , 0.7 ± 1.2 개로 세 종류 주사기 모두에서 평균 실리콘기름 방울 수에서 유체의 종류에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다.

고찰

유리체내 주사 치료는 해가 갈수록 기하급수적으로 증가하고 있으며[3], Baek et al. [17]은 습성 황반변성에 대하여 유리체내 주사 치료를 받는 횟수가 폭발적으로 증가하는 현상을 새로 진단 받은 환자 수의 증가와 더불어 장기적으로 여러 차례 유리체내 주사 치료를 받는 환자의 수가 누적되어서 나타나는 현상이라고 보고하였다. 그러나 유리체내 주사기는 안과용으로 특별히 승인

되어 만들어진 주사기가 없으므로, 투베르쿨린 또는 인슐린 주사기를 사용해야 하며, 불가피하게 나타날 수 있는 합병증에 대해 항상 유념해야 한다[18]. 합병증 중 하나인 실리콘기름 방울은 환자들에게 비문증을 유발하며[6-10], 보고되는 시점에 따라 다르나 0.026-1.7% 정도의 발생률을 보인다고 한다[8,9]. 주사기에서 실리콘기름이 방출되는 것은 Freund et al. [5]의 최초 보고 이후 많은 연구에서 원인에 대해 여러 가설들을 발표하였고, 실리콘기름 방출 방출의 원인에 대해 실험으로 증명하고 있다[19-24].

저자들은 2019년 3월부터 8월까지 유리체내 주사 후 비문증을 호소한 증례가 갑자기 증가하였고, 증상을 호소한 환자 모두에게서 유리체내 실리콘기름 방울을 확인한 경험이 있다. 총 2,094안의 항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor [anti-VEGF]) 주사를 맞은 환자 중 bevacizumab (Avastin®, Genentech Inc.) 1,525안(72.83%), ranibizumab (Lucentis®; Genentech Inc.) 170안(8.12%), aflibercept (Eylea®; Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, USA) 399안(19.05%)이었으며, 총 24안(1.15%)에서 치료 후 실리콘기름 방울이 발생하였다. 또한 주사 종류별로는 bevacizumab 17/1,525 (1.11%), ranibizumab 1/170 (0.59%), aflibercept 6/399 (1.5%)로 이전 연구[8,9]와 비슷한 발생률을 보인 경험이 있다. 발생률의 차이는 있었으나 특정 항혈관내피성장인자(anti-VEGF) 주사에 국한되지 않았으며, 당시 문제가 되었던 주사기를 교체한 이후 유리체내 실리콘기름 방울은 발생하지 않았다. 2019년 Melo et al. [25]은 유리체내 aflibercept 주사 후 염증이 발생한 6명의 환

Table 3. Percentage of oil and air presence and number of silicone oil droplet in agitation and no agitation group, according to the type of syringe

	Group		<i>p</i> -value
	Bevacizumab (Group 1+2)	Fluid (Group 3+4)	
Presence of oil			
Syringe 1	15/20 (75)	11/20 (55)	0.320*
Syringe 2	2/20 (10)	1/20 (5)	1.000*
Syringe 3	10/20 (50)	6/20 (30)	0.333*
Presence of air			
Syringe 1	6/20 (30)	5/20 (25)	1.000*
Syringe 2	4/20 (20)	2/20 (10)	0.661*
Syringe 3	7/20 (35)	5/20 (25)	0.731*
Number of silicone oil droplets			
Syringe 1	6.4 ± 6.4	4.0 ± 4.6	0.198 [†]
Syringe 2	0.3 ± 1.0	0.1 ± 0.4	0.534 [†]
Syringe 3	1.3 ± 1.7	0.7 ± 1.2	0.226 [†]

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%). Syringe 1 = Shinchang Medical Co.; Syringe 2 = Becton, Dickinson; Syringe 3 = Sungshim Medical Co.

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

자에게서 유리체내 실리콘기름 방울을 확인한 후, 사례-대조 연구를 통해 염증과 특정 주사기 상품의 연관성을 제기하였다. 이후 주사기 상품 간의 실리콘기름 방울의 방출 정도를 비교하는 실험 연구를 수행하여 앞서 제기한 특정 주사기에서 실리콘기름 방울이 더 많이 방출됨을 확인하였다[21]. 이에 본 저자들도 주사기의 종류가 원인이라 판단하였고, 주사기 종류 이외에 유체의 종류(Avastin vs. 증류수), 교반 유무와 같은 변수를 추가하여 본 실험 연구를 진행하게 되었다. 국내에서 시판되고 있는 투베르쿨린 및 인슐린 주사기 상품에 따라 실리콘기름 방울이 방출되는 정도를 비교하는 연구가 없었기에 이 연구는 의미가 있을 것이라 생각된다.

본 실험에서 주사기 상품별로 실리콘기름이 방출된 횟수를 비교하였을 때, 3개 주사기에서 유의한 차이가 있었으며, 1번 주사기에서 실리콘기름 방울이 방출되는 빈도가 가장 높았으며, 2번 주사기에서 가장 적었다(Table 1). 2016년 American Society of Retina Specialists (ASRS)에서도 특정 주사기에서 실리콘기름 방울 방출에 대한 보고가 있었으며, 본 연구에서도 특정한 주사기에서 실리콘기름 방울이 다른 주사기와 비교하여 월등하게 방출되었다. 1 mL 주사기는 일체형 주사기(syringes with fixed needle)와 분리형 주사기(syringes with separate needle)로 나눌 수 있으며, 분리형 주사기는 주사기 결합 모양에 따라 루어-락(Luer-Lok) 타입과 루어-슬립(Luer-Slip) 타입으로 나눌 수 있는데, 일체형 주사기에서는 사강이 적어 주사 시 마지막에 플런저가 바늘에 닿기 때문에 실리콘기름 방울이 더 많이 방출된다고 발표하였다[19,24]. 대부분의 투베르쿨린 및 인슐린 주사기는 주사기 안쪽 벽면의 실리콘화가 되어 있으며, 이는 약물을 주입할 때 플런저에 가해지는 힘을 줄이고 마찰 없이 매끄럽게 하기 위한 윤활 역할을 한다[11,12]. 그러나 실리콘기름은 소수성이고 높은 저항성을 가지고 있어 플런저나 주사기 벽에 붙어서 나중에 방출이 되며, 친수성이고 낮은 저항성을 가진 유체들은 주사 시 처음과 중간에 방출이 되는 성질을 가지고 있다[24]. 따라서 Emerson [24]은 사강은 실리콘기름 방울과 같은 저항이 높은 성분들을 가두는 역할을 하기 때문에, 약물을 주입할 때 더 많은 사강을 갖는 주사기에서 더 적은 기름 방울이 방출될 것이라 보고하였다. 주사기 제조회사마다 실리콘화 공정 과정은 조금씩 차이가 있을 것이며, 그로 인하여 주사기 상품마다 실리콘기름 방출 정도는 차이가 있을 것이라고 생각된다. 또한 같은 제조회사일지라도 주사기 상품의 제조 시기가 달라져도 공정 과정에 변화는 있을 수 있다. 이에 본 연구에서는 주사기의 디자인이나 주사 바늘의 결합 차이 및 종류에 따른 편견을 고려하지 않기 위해 동일한 루어-슬립 타입의 1 mL 분리형 주사기, 방출 시 사용하는 주사 바늘은 동일한 제품의 30G 바늘을 실험에 사용하였고, 사강의 양을 최소한 줄이고 동일한 실험 조건을 달성하기 위해 주사기를 180°로 돌려 주사바늘을 아래로 향하게 한 다음 플런저가 주사바늘까지 닿지 않도록 Avastin 및

증류수를 방출하였다.

주사기 종류별로 Avastin 및 증류수를 충전한 후 교반을 시행한 군과 교반을 시행하지 않은 군으로 나누어 실험한 결과 1번 주사기에서 교반을 시행한 군(1, 3군)에서 교반을 시행하지 않은 군(2, 4군)보다 통계적으로 유의하게 실리콘기름 방울 방출 빈도가 높았고, 방출된 주사기에서 실리콘기름 방울 개수가 많은 것을 확인할 수 있었다. 2번 주사기는 빈도 및 개수가 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았고, 3번 주사기는 Avastin을 충전한 군(1, 2군)에서만 교반을 시행할 때 실리콘기름 방울 방출 빈도 및 실리콘기름 방울 개수가 많았다(Table 1). 또한 1번 주사기와 3번 주사기는 주사기별로 유체 종류에 관계없이 교반 유무에 따른 실리콘기름 방울 방출 빈도 및 개수에서 통계적으로 유의한 결과를 보였다(Table 2). 일반적으로 유리체내 주사 시 약품이 든 바이알에서 투베르쿨린 또는 인슐린 주사기를 이용하여 약을 뽑은 다음 주사바늘을 교체하여 눈에 주입한다. 때때로 공기가 주사기 내로 들어오게 되면, 의사는 손가락으로 주사기를 가볍게 치면서 공기 방울과 약을 분리하고 분리된 공기층을 제거하는 과정을 거친다. 이러한 과정에서 실리콘기름 입자는 낮은 응집성(cohesiveness)을 가지고 있어서 손가락으로 주사기를 튕기게 될 경우 입자들이 약제와 혼합이 될 가능성이 높아진다[25]. Melo et al. [22]는 교반을 유발한 군에서 실리콘기름 방출 빈도뿐만 아니라 평균 개수 또한 유의하게 증가하였다고 보고하였고, Dias Júnior et al. [23] 또한 푸리에 변환 적외선 분광기를 통해 교반 행위가 여러 주사기에서 실리콘기름 방울 방출을 촉진하는 요인이며, 교반을 시행한 군에서 교반을 시행하지 않은 군보다 실리콘기름이 나타날 확률이 265배 높다고 보고하였다. 저자들도 본 실험에서 교반을 시행한 경우 실리콘기름 방울의 방출 빈도와 개수가 증가하였으며, 이전의 연구와 같은 결론을 확인할 수 있었다.

주사기 종류별로 교반 유무와 관계없이 유체의 종류(Avastin vs. 증류수)에 따라 실리콘기름 방울 방출 빈도 및 개수를 분석한 결과 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다(Table 3). Uchino et al. [26]은 단클론항체(monoclonal antibodies)가 주사기 내의 실리콘기름 입자와 반응하여 단백질 응집을 형성하게 되어 면역체계를 자극하여 염증을 일으킬 수 있다고 발표하였다. 유리체내 주사 후에 입자 오염(particle contamination)이 생기는 문제점은 주로 bevacizumab과 관련되어 나타난다[27-29]. Bevacizumab은 ranibizumab이나 aflibercept과 같이 single dose 바이알에 보관되어 사용되지 않고, 큰 바이알에서 1 mL 주사기로 분주하여 재포장(repackaging)되어 사용되기 때문에 실리콘기름에 의한 단백질 응집(aggregation)과 오염(contamination)이 잘 나타나게 된다[29]. 저자들은 본 실험에서 Avastin과 증류수의 비교에서 차이가 없었던 것은 Avastin이 실험에서 재포장이 되지 않고 직접 바이알에서 뽑아 사용하였으므로 ranibizumab이나 aflibercept과 같은 환경이었을 것으로 생각되며, 유리체내

로 직접 주사하지 않고 *in vitro*에 해당하기 때문에 우리 몸의 면역체계와의 반응은 관찰할 수 없었다.

이렇듯 유리체내 주사로 실리콘기름 방출 및 단백질 응집과 관련된 입자 오염이 안구 내로 들어감으로써 발생하는 비문증과 염증 등의 위험을 방지하기 위하여, 안내용 주사기를 별도로 생산하는 것에 대한 필요성이 앞으로 점차 커질 것이다. 현재 사용 가능한 비실리콘화 주사기가 시중에 나와 있으며[18,30,31], 이 주사기의 사용으로 실리콘기름 방출 방출을 줄일 수 있을 것으로 생각된다. 일각에서 제기하는 비실리콘화 주사기에 윤활 역할이 없어 약물 주입 시 실리콘화 주사기에 비해 주사 시 힘이 많이 들어갈 것이라 우려에 대해서도 연구 결과 차이가 없는 것으로 밝혀졌지만[32], 현재 안내용으로는 주사기가 따로 나와 있지는 않은 실정이다. 또한 국내에서는 시간 및 환경 등의 현실적인 제약으로 교반 행위 없이 유리체내 주사를 하는 것은 쉽지 않을 것이라 생각된다. 그러나 임상적으로 과도한 교반 및 교반 행위의 빈도를 줄이는 것만으로도 상대적으로 실리콘기름의 방출 정도를 줄이는 데에 도움이 될 것이기 때문에 이에 대한 노력도 필요할 것이다.

본 실험 연구에서는 몇 가지 제한점이 있다. 첫 번째는 실리콘기름 방출과 공기 방울의 구별을 성분 분석이 아닌 광학현미경을 이용하여 육안으로 시행하였다는 점이다. 그러나 육안적으로 실리콘기름 방출과 공기 방울은 쉽게 구별이 가능하며, 본 연구에서 높은 평가자 간 상관관계로 그 재현성과 신뢰성을 확인할 수 있었다. 두 번째는 주사기 각각의 실험 샘플 횟수가 적다는 점으로, 통계 분석의 가치를 높이려면 추후 많은 횟수를 통한 연구가 필요할 것이다. 세 번째는 실험이 연속적인 방식으로 동일한 검사자에 의해 시행되었음에도 편향의 가능성이 존재할 수 있다. 이러한 위험이 완전히 제거되지는 않았지만, 정성적 및 정량적 데이터의 통계 분석에서 유의미한 결과는 명확하게 해석하기에 충분하다고 생각한다. 마지막으로, 현 실험은 특정 주사기에 국한된 것이며 다른 종류의 주사기에 일괄적으로 적용할 수 없는 결과임을 고려해야 한다.

본 실험 연구에서는 특정 주사기에서 많은 실리콘기름이 방출되었으며, 특정 주사기에서 교반 시에 실리콘기름 방출이 더 많이 방출됨을 알 수 있었다. 결론적으로, 유리체내주사를 시행할 때, 주사기를 손가락으로 튕기는 교반 행위들을 하지 말 것을 추천하며, 제조업체에서는 안내용 주사기를 별도로 생산하는 것을 고려해야 할 것이다.

Conflicts of Interest

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

References

1. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004;24(5 Suppl):S3-19.
2. Lad EM, Moshfeghi DM. Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Compr Ophthalmol Update* 2006;7:277-84; discussion 285-6.
3. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
4. Milston R, Madigan MC, Sebag J. Vitreous floaters: etiology, diagnosis, and management. *Surv Ophthalmol* 2016;61:211-27.
5. Freund KB, Laud K, Eandi CM, Spaide RF. Silicone oil droplets following intravitreal injection. *Retina* 2006;26:701-3.
6. Bakri SJ, Ekdawi NS. Intravitreal silicone oil droplets after intravitreal drug injections. *Retina* 2008;28:996-1001.
7. Avery RL, Castellarin AA, Dhoot DS, et al. Large silicone droplets after intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retin Cases Brief Rep* 2019;13:130-4.
8. Yu JH, Gallemore E, Kim JK, et al. Silicone oil droplets following intravitreal bevacizumab injections. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2017;10:142-4.
9. Khurana RN, Chang LK, Porco TC. Incidence of presumed silicone oil droplets in the vitreous cavity after intravitreal bevacizumab injection with insulin syringes. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:800-3.
10. Melo GB, Dias Junior CS, Morais FB, et al. Prevalence of silicone oil droplets in eyes treated with intravitreal injection. *Int J Retina Vitreous* 2019;5:34.
11. Funke S, Matilainen J, Nalenz H, et al. Analysis of thin baked-on silicone layers by FTIR and 3D-laser scanning microscopy. *Eur J Pharm Biopharm* 2015;96:304-13.
12. Sacha GA, Saffell-Clemmer W, Abram K, et al. Practical fundamentals of glass, rubber, and plastic sterile packaging systems. *Pharm Dev Technol* 2010;15:6-34.
13. Chantelau E, Berger M, Böhlken B. Silicone oil released from disposable insulin syringes. *Diabetes Care* 1986;9:672-3.
14. Baldwin RN. Contamination of insulin by silicone oil: a potential hazard of plastic insulin syringes. *Diabet Med* 1988;5:789-90.
15. Kline D, Kuhn T. Needle reuse and tip damage. *Diabetes Care* 2004;27:617.
16. Travis WD, Balogh K, Abraham JL. Silicone granulomas: report of three cases and review of the literature. *Hum Pathol* 1985;16:19-27.
17. Baek SK, Kim JH, Kim JW, Kim CG. Increase in the population of patients with neovascular age-related macular degener-

- ation who underwent long-term active treatment. *Sci Rep* 2019;9:13264.
18. Melo GB, Cruz NFS, Emerson GG, et al. Critical analysis of techniques and materials used in devices, syringes, and needles used for intravitreal injections. *Prog Retin Eye Res* 2021;80:100862.
  19. Scott IU, Oden NL, VanVeldhuisen PC, et al. SCORE study report 7: incidence of intravitreal silicone oil droplets associated with staked-on vs luer cone syringe design. *Am J Ophthalmol* 2009;148:725-32.e7.
  20. Olea JL, Gómez-Resa M, Cervera-Peris MM, Aragón JA. Silicone oil droplets in repackaged anti-vascular endothelial growth factors for intravitreal injections: in search of the main source of contamination. *Eur J Ophthalmol* 2020;30:774-9.
  21. Melo GB, Dias Junior CS, Carvalho MR, et al. Release of silicone oil droplets from syringes. *Int J Retina Vitreous* 2019;5:1.
  22. Melo GB, Emerson GG, Dias CS Jr, et al. Release of silicone oil and the off-label use of syringes in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 2020;104:291-6.
  23. Dias Júnior CS, Cardoso AL, Figueiredo AGA, et al. Agitation of the syringe and release of silicone oil. *Eye (Lond)* 2020;34:2242-8.
  24. Emerson GG. Silicone oil droplets are more common in fluid from BD insulin syringes as compared to other syringes. *J Vitreoretin Dis* 2017;1:401-6.
  25. Melo GB, Figueira ACM, Batista FAH, et al. Inflammatory reaction after aflibercept intravitreal injections associated with silicone oil droplets released from syringes: a case-control study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2019;50:288-94.
  26. Uchino T, Miyazaki Y, Yamazaki T, Kagawa Y. Immunogenicity of protein aggregates of a monoclonal antibody generated by forced shaking stress with siliconized and nonsiliconized syringes in BALB/c mice. *J Pharm Pharmacol* 2017;69:1341-51.
  27. Kahook MY, Liu L, Ruzyski P, et al. High-molecular-weight aggregates in repackaged bevacizumab. *Retina* 2010;30:887-92.
  28. Liu L, Ammar DA, Ross LA, et al. Silicone oil microdroplets and protein aggregates in repackaged bevacizumab and ranibizumab: effects of long-term storage and product mishandling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1023-34.
  29. Palmer JM, Amoaku WM, Kamali F. Quality of bevacizumab compounded for intravitreal administration. *Eye (Lond)* 2013;27:1090-7.
  30. Krayukhina E, Tsumoto K, Uchiyama S, Fukui K. Effects of syringe material and silicone oil lubrication on the stability of pharmaceutical proteins. *J Pharm Sci* 2015;104:527-35.
  31. Teska BM, Brake JM, Tronto GS, Carpenter JF. Aggregation and particle formation of therapeutic proteins in contact with a novel fluoropolymer surface versus siliconized surfaces: effects of agitation in vials and in prefilled syringes. *J Pharm Sci* 2016;105:2053-65.
  32. Yoshino K, Nakamura K, Yamashita A, et al. Functional evaluation and characterization of a newly developed silicone oil-free prefillable syringe system. *J Pharm Sci* 2014;103:1520-8.

국문초록

유리체내 주사 시 사용하는 주사기에서의 실리콘기름 방출 비교 실험

목적: 국내 유리체내 주사에 사용되는 주사기의 실리콘기름 방출 방출 정도를 비교하고자 하였다.

대상과 방법: 세 가지 종류의 주사기를 네 가지 조건 하에서 실리콘기름 방출 여부 및 방출 수를 광학현미경을 사용하여 분석하였다. 1군: 아바스틴 충전 후 교반을 시행한 그룹; 2군: 아바스틴 충전 후 교반을 하지 않은 그룹; 3군: 증류수 충전 후 교반을 시행한 그룹; 4군: 증류수 충전 후 교반을 하지 않은 그룹.

결과: 실리콘기름 방출의 방출 빈도는 주사기 종류에 따라 차이를 보였으며 1번 주사기에서 가장 높았다($p < 0.001$). 교반 유무에 따른 기름 방출 빈도는 1번 주사기와 3번 주사기에서 교반을 시행한 군에서 교반을 시행하지 않은 군보다 많았다($p < 0.001$, $p = 0.003$). 교반 유무에 따른 기름 방출 수 또한 1번 주사기와 3번 주사기에서 교반을 시행한 군에서 교반을 시행하지 않은 군보다 많았다($p < 0.001$, $p = 0.001$). 유체 종류에 따른 기름 방출 빈도 및 방출 수에서는 세 주사기 모두 차이를 보이지 않았다.

결론: 유리체내 주사에 사용되는 특정 주사기는 실리콘기름 방출을 많이 방출할 가능성이 있으며, 교반 시에 더 많이 방출하므로 주사 시 교반을 피하고 제조업체에서는 안내용 주사기를 별도로 생산하는 노력을 기울일 것을 제안한다.