

유리체강 내 약물주입술이 각막내피세포에 미치는 영향

The Effect of Intravitreal Injection on the Corneal Endothelium

류소정 · 신용운 · 강민호 · 성민철 · 조희윤

So Jung Ryu, MD, Yong Un Shin, MD, PhD, Min Ho Kang, MD, PhD,
Mincheol Seong, MD, PhD, Hee Yoon Cho, MD, PhD

한양대학교 의과대학 구리병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

Purpose: To evaluate the effect of intravitreal injection on the corneal endothelium according to the injected drug.

Methods: The present study included 118 eyes of 113 patients who received intravitreal injection. Before each injection and 1 month after the injection, specular microscopy was performed to evaluate the corneal endothelial changes and central corneal thickness. We classified the patients according to the injected drug (bevacizumab 21 eyes, ranibizumab 20 eyes, aflibercept 47 eyes, dexamethasone implant 30 eyes), phakic or pseudophakic eyes, single or multiple injections and analyzed them retrospectively.

Results: The mean corneal endothelial cell density was $2,693.2 \pm 298.2$ cells/mm² before injection and $2,686.8 \pm 288.7$ cells/mm² 1 month after injection, and there was no statistically significant difference ($p = 0.731$). According to the kind of drug, the mean corneal endothelial cell density and central corneal thickness were not significantly different before and 1 month after injection in any of the 4 groups.

Conclusions: There were no significant changes in corneal endothelium before and 1 month after intravitreal injection of the various drugs.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(4):401-407

Keywords: Corneal endothelium, Intravitreal injection, Specular microscopy

유리체강 내 약물주입술은 후극부에 높은 안내 약물 농도를 달성할 수 있는 효과적인 방법이며, 최근에는 미국에서 매월 10만 회 이상 시행되는 등 세계적으로 가장 흔하게 시행되는 안구 내 술기 중 하나로 자리잡고 있다.¹ 이 중 항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF)의 유리체강 내 주입은 비정상적인 혈관의 생성을 억제하고 혈관 투과성을 낮추어 황반부종을 감소시켜

나이관련황반변성, 당뇨황반부종, 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종 등의 여러 안과적 질환에서 활발하게 사용되고 있다. 널리 사용되는 항혈관내피성장인자로는 베바시주맵(Bebacizumab, Avastin[®], Genetech Inc., San Francisco, CA, USA), 라니비주맵(Ranibizumab, Lucentis[®], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland and Genetech Inc.), 아플리버셉트(Aflibercept, EYLEA[®], Regeneron, Tarrytown, NY, USA) 등이 있다.

혈관내피성장인자는 전신의 많은 장기 및 조직의 미세혈관 구조를 유지함으로써 중요한 기능을 하며 혈관내피성장인자와 그 수용체는 각막 상피, 실질, 내피에도 존재한다. 따라서 항혈관내피성장인자의 유리체강 내 주입술은 이론적으로 각막에 영향을 줄 수 있다. 유리체강 내 베바시주맵

■ Received: 2016. 12. 8. ■ Revised: 2017. 2. 22.

■ Accepted: 2017. 3. 31.

■ Address reprint requests to **Hee Yoon Cho, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Hanyang University Guri Hospital, #153 Gyeongchun-ro, Guri 11923, Korea
Tel: 82-31-560-2354, Fax: 82-31-564-9479
E-mail: hycho@hanyang.ac.kr

© 2017 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

주입술 후 방수 내에 베바시주맵이 검출되는 동안 방수 내의 혈관내피성장인자가 점차적으로 감소한다는 연구 결과가 있으며,² 유리체강 내 베바시주맵 주입술 이후 각막실질 부종과 데스메막 주름이 관찰된 증례가 보고된 바 있다.³

트리암시놀론 제제의 짧은 반감기를 극복한 텍사메타손 제제(Dexamethasone implant; Ozurdex[®], Allergan Inc., Irvine, CA, USA) 또한 당뇨황반부종, 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종, 포도막염 등의 치료에 쓰이고 있다. 스테로이드 제제는 염증매개물질의 생성을 차단하여 항염증 효과를 나타내는데, 이에 관여하는 수용체 각막내피세포에 존재하므로 유리체강 내 텍사메타손 제제 이식술 또한 각막내피세포에 영향을 끼칠 수 있을 것이다.⁴

잘 알려진 것처럼 인간의 각막내피세포는 손상을 입은 이후 재생되지 않으며, 손상에 대해 잔여 각막내피세포의 거대화화 이동, 로젯 형성 등으로 복구하게 된다. 이로 인해 각막내피세포 밀도의 감소, 평균 세포 크기의 증가, 육각형세포 비율의 감소의 과정을 거치게 된다.⁵ 정상 각막내피세포의 밀도는 2,500 cells/mm²이며, 연간 0.89-1%의 각막내피세포 밀도의 감소가 정상적으로 발생하고, 손상에 의해 500 cells/mm² 이내로 감소하게 되면 각막 부종과 부전이 발생한다고 보고되어 있다.⁶

유리체절제술을 받지 않은 눈에서 유리체강 내 주입된 베바시주맵의 전방 내 반감기가 9.82일이라는 보고⁷, 유리체강 내 트리암시놀론 주입술 후 방수 내 트리암시놀론의 반감기가 18.6일이라는 보고⁸가 있을 만큼 유리체강 내 주입된 약물이 전방으로 확산되어 각막내피세포에 영향을 끼칠 가능성은 존재한다. 특히 위수정체안에서는 유리체강 내 주입한 항혈관내피성장인자 및 텍사메타손 제제가 각막내피세포에 직접 접촉할 가능성이 있어 이에 대한 안전성을 검증할 필요가 있다. 본 연구는 나이관련황반변성, 당뇨황반부종, 망막정맥폐쇄와 같은 여러 안과적 질환에서 흔히 사용되는 유리체강 내 베바시주맵, 라니비주맵, 아플리버셉트 그리고 텍사메타손 이식제의 유리체강 내 약물주입술이 각막내피세포에 미치는 영향을 분석해보고자 하였다.

대상과 방법

2016년 2월부터 2016년 10월까지 본원에서 유리체강 내 약물주입술을 시행받고 추적 관찰한 모든 환자 113명 118안을 대상으로 하였으며, 연구 윤리 심의 위원회(institutional review board, IRB)의 승인하에 이루어졌다. 황반부종의 원인질환으로 나이관련황반변성(61안), 당뇨황반부종(40안), 망막정맥폐쇄에 동반된 황반부종(16안) 그리고 포도막염(1안)이 포함되었다. 각막 이상이 있거나 굴절교정수술을 받

은 경우(1안), contact lens 착용력이 있는 경우(1안), 주입 전 중심각막내피세포수가 1,000 cells/mm² 이하인 경우(2안)를 대상에서 제외하였다.

유리체강 내 주입한 약물의 종류에 따른 각막내피세포의 변화를 보기 위해 네 종류의 약물(베바시주맵 21안, 라니비주맵 20안, 아플리버셉트 47안, 텍사메타손 이식제 30안)군으로 분류하였다. 수정체의 상태에 따른 각막내피세포의 변화를 분석하기 위해(78안), 위수정체안(40안)으로 분류하였다. 또한 유리체강 내 약물의 주입 횟수에 따른 각막내피세포의 변화를 관찰하기 위해 전체 환자군을 1회 주입군과 2회 이상 주입군으로 나누었으며, 전체 환자군 중 1회 주입군이 77안, 2회 이상 주입군은 41안이었다. 본 연구는 정상대조군과 비교하지 않고 환자군 내에서 시술 전후의 각막내피세포 및 중심각막두께의 변화에 대한 분석만을 시행하였다.

유리체강 내로 약물을 주입하는 시술은 임상에서 일반적으로 시행하는 방법을 사용하였다. 모든 시술은 모두 무균상태의 수술실에서 수술용 현미경하에 시행하였다. 대상안을 proparacain hydrochloride 0.5% (Paracaine[®], Hanmi, Seoul, Korea)로 점안마취 후 10% povidone-iodine으로 눈주위를 소독하였다. 개검기로 눈꺼풀을 벌린 후 5% povidone-iodine으로 결막 및 결막낭을 소독 및 생리식염수로 세척하였다. 베바시주맵 1.25 mg/0.05 mL, 라니비주맵 0.5 mg/0.05 mL, 아플리버셉트 2 mg/0.05 mL 또는 텍사메타손 이식제를 수정체가 있는 경우 각막 윤부에서 3.5 mm, 인공수정체안의 경우 3 mm 떨어진 평면부에 30 gauge 주사침을 이용하여(텍사메타손 이식제의 경우 내장 주입 장치를 이용) 유리체강 내로 주입하였다. 주사 후 Moxifloxacin 점안액(Vigamox[®], Alcon Korea, Seoul, Korea)을 3시간에 1회 사용하였고 경구용 항생제를 3일간 복용하도록 하였다.

각막내피세포 검사는 비접촉현미경(Konan Specular microscope XV [Model: NSPC], Konan Medical Inc., Hyogo, Japan)을 사용하여 중심부 각막 활영 후 세포 수 측정판으로 계산하였으며 측정은 시술 전과 시술 후 1개월에 이루어졌다. 각막내피세포의 분석은 세포수밀도(cell density, cells/mm²), 세포면적변이계수(coefficient of variation of cell area), 육각세포율(hexagonality)을 이용하였으며, 동일한 비접촉현미경으로 측정된 중심각막두께(central corneal thickness) 또한 분석에 포함하였다.

통계학적 분석은 SPSS[®] version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 사용하였으며, 주사 전후 중심각막내피세포수, 세포면적변이계수, 육각세포율은 정규분포를 따르지 않아 비모수검정인 Wilcoxon-signed rank test를 이용하였고, 중심각막두께는 paired *t*-test를 사용하여 분석하였

다. 모든 경우의 분석에서 p 값이 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성이 있다고 평가하였다.

결 과

연구 대상에는 총 113명 118안이 포함되었으며, 이 중 남자가 72명, 여자가 46명이었고 평균 나이는 64.77 ± 14.1 세였다. 유리체강 내 주입한 약물의 종류는 베바시주맙 21안, 라니비주맙 20안, 아플리버셉트 47안, 텍사메타손 이식제 30안이었고, 환자군은 나이관련황반변성, 당뇨병반부종, 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종, 포도막염이 각각 61안, 40안, 16안, 1안이였다. 총 118안 중 1회 주입안이 77안, 2회 이상 주입술을 시행받은 경우는 41안으로 이 중 주입횟수가 2회인 경우가 34안, 3회인 경우가 7안이였다. 전체 중수정체안이 65안, 위수정체안이 53안이였다(Table 1).

전체 환자군에서 중심각막내피세포수는 술 전 $2,693.2 \pm 298.2$ cells/mm²에서 술 후 1개월에 $2,686.8 \pm 288.7$ cells/mm²로 통계적으로 유의한 변화가 없었다($p=0.731$). 세포면적변이계수나 육각세포비율, 중심각막두께 역시 술 전과 비교 시 술 후 통계적으로 유의한 변화가 없었다($p=0.085, 0.165, 0.942$).

유리체강 내 베바시주맙 주입술의 경우 중심각막내피세포수는 술 전 $2,809.5 \pm 206.4$ cells/mm²에서 술 후 $2,744.0 \pm 101.1$ cells/mm² ($p=0.345$), 유리체강 내 라니비주맙 주입술의 경우 술 전 $2,580.8 \pm 388.9$ cells/mm²에서 술 후 $2,560.8 \pm 286.9$ cells/mm² ($p=0.285$), 유리체강 내 아플리버셉트 주입술의 경우 술 전 $2,723.3 \pm 64.0$ cells/mm²에서 술 후 $2,657.7 \pm 35.2$ cells/mm² ($p=0.401$), 그리고 유리체강 내 텍사메타손 이식제 주입술의 경우 술 전 $2,617.3 \pm 359.8$ cells/mm²에서 술 후 $2,659.3 \pm 351.3$ cells/mm² ($p=0.574$)

Table 1. Descriptive statistics for demographics and clinical characteristics of the study participants

	Bevacizumab	Ranibizumab	Aflibercept	Dexamethasone implant
Number of eyes (eyes, %)	21 (17.8)	20 (16.9)	47 (39.8)	30 (25.4)
Mean age (years)	53	69	72	60
Pseudophakic eyes (eyes, %)	4 (19.0)	6 (30.0)	16 (34.0)	14 (46.7)
Diagnosis (eyes)				
ARMD	3	16	41	1
DME	14	1	6	19
RVO with ME	4	2	0	10
Uveitis	0	1	0	0

Values are presented as n (%) unless otherwise indicated.

ARMD = age-related macular degeneration; DME = diabetic macular edema; RVO with ME = retinal vein occlusion with macular edema.

Table 2. Comparison of corneal endothelial change after intravitreal injection according to the type of drugs

	Cell density (cells/mm ²)	Endothelial cell loss (%) [*]	CV	Hexagonality (%)	CCT (μm)
Bevacizumab					
Initial	$2,809.5 \pm 206.4$	0.26	33.6 ± 6.5	44.1 ± 6.4	545.4 ± 39.2
After 1 month	$2,744.0 \pm 101.1$		30.0 ± 3.2	50.0 ± 12.0	546.9 ± 38.2
p-value	0.345 [†]		0.715 [†]	0.416 [†]	0.825 [‡]
Ranibizumab					
Initial	$2,580.8 \pm 388.9$	0.26	37.3 ± 5.3	47.3 ± 8.1	546.0 ± 62.3
After 1 month	$2,560.8 \pm 286.9$		48.8 ± 26.5	43.5 ± 7.7	524.8 ± 82.1
p-value	0.285 [†]		0.285 [†]	0.285 [†]	0.537 [‡]
Aflibercept					
Initial	$2,723.3 \pm 64.0$	0.65	28.3 ± 4.9	51.3 ± 11.7	587.7 ± 20.0
After 1 month	$2,657.7 \pm 35.2$		33.0 ± 2.6	47.3 ± 6.4	570.0 ± 42.0
p-value	0.401 [†]		0.051 [†]	0.498 [†]	0.328 [‡]
Dexamethasone implant					
Initial	$2,617.3 \pm 359.8$	-0.19	40.4 ± 23.8	47.6 ± 8.7	544.2 ± 44.4
After 1 month	$2,659.3 \pm 351.3$		30.5 ± 5.9	54.3 ± 9.8	535.4 ± 39.0
p-value	0.574 [†]		0.269 [†]	0.202 [†]	0.119 [‡]

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated.

CV = coefficient of variation of cell area; CCT = central corneal thickness.

^{*}Endothelial cell loss = (cell density before injection-cell density after injection)/cell density before injection; [†]Wilcoxon-signed rank test;

[‡]Paired t -test.

였으며, 네 군 모두에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 각 군에서의 각막내피세포소실률(endothelial cell loss, [cell density before injection-cell density after injection]/cell density before injection)은 유리체강 내 베바시주맙 주입술의 경우 0.26%, 유리체강 내 라니비주맙 주입술의 경우 0.26%, 유리체강 내 아플리버셉트 주입술의 경우 0.65%, 유리체강 내 텍사메타손 이식제 주입술의 경우 -0.19%였다. 각 군에서 세포면적변이계수나 육각세포비율, 중심각막 두께 또한 술 전과 비교 시 술 후 통계적으로 유의한 변화가 없었다(Table 2).

수정체안에서 술 전 $2,611.7 \pm 47.02$ cells/mm²에서 술 후 1개월에 $2,480.0 \pm 436.4$ cells/mm²로, 위수정체안에서 술 전 $2,778.0 \pm 149.3$ cells/mm²에서 술 후 $2,608.2 \pm 334.8$ cells/mm²로 두 군 모두에서 통계적으로 유의하지 않은 변화를 보였다. 또한 수정체안, 위수정체안 각각에서 유리체강 내 주입한 약물의 종류에 따른 중심각막내피세포수의 변화를 분석하였을 때도 통계적으로 의미있는 변화를 보이는 군은 없었다(Table 3).

본 연구에서는 유리체강 내 약물주입술을 1회 시행받은 군과 2회 이상 시행받은 군에서의 중심각막내피세포수의 변화 또한 연구하였다. 1회 주입군에서 중심각막내피세포수의 변화는 술 전 $2,713.0 \pm 299.5$ cells/mm²에서 술 후 1개월에 $2,673.6 \pm 314.6$ cells/mm², 2회 이상 주입군에서는 술 전 $2,723.3 \pm 64.0$ cells/mm²에서 술 후 1개월에 $2,793.0 \pm 93.0$ cells/mm²로 역시 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았다($p=0.525$, $p=0.109$) (Table 4).

고찰

각막내피세포의 가장 중요한 역할 중 하나는 각막의 투명도를 유지시키는 것이다. 정상 각막내피세포는 두께 5 μm, 폭 20.5 μm의 육각형의 세포로 각막 가장 안쪽에서 단층을 이루어 전방 내 영양 물질들을 각막기질로 보내주는 펌프와 같은 기능을 수행한다. 이를 통해 각막기질은 적절한 수분 양과 투명도를 유지하게 된다.⁹ 각막내피세포는 출생 후 더 이상 분화하지 않으므로 외상이나 다른 질환에 의해 손상을 받을 시 재생이 이루어지지 않아 비가역적인 결과가 초래될 수 있다.

각막내피세포의 기능은 경면현미경(specular microscopy)을 통한 각막내피세포 수의 감소나 형태의 변형 등을 통해 간접적으로 평가할 수 있어, 경면현미경은 각막내피세포밀도, 세포면적변이계수, 육각세포비율 등의 객관적 지표를 제공하여 각막내피세포 상태 평가를 위한 도구로 흔히 사용된다. 본 연구에 이용된 비접촉 경면현미경은 각막 전면의 상피세포와 후면의 내피세포에서 반사되는 빛의 거리차를 이용하여 각막두께를 측정하며, 검사 시 환자가 겪는 불편감이 적다는 장점이 있다.

본 연구에 포함한 약 중 베바시주맙은 혈관내피성장인자에 대한 인간화 단일 클론 항체 중 하나로, 전이성 대장암에 경정맥으로 투여하는 것이 승인되어 있고, 안과 영역에서는 허가 외(off-label)로 사용 중인 약물이다. 보고된 전신 부작용으로 고혈압, 단백뇨, 출혈, 혈전색전증 등이 있어¹⁰ 베바시주맙의 유리체강 내 주입의 안전성 여부는 매우 중

Table 3. Changes in corneal endothelial cell density after intravitreal injection classified with the phakic or pseudophakic eyes

	Total		Bevacizumab		Ranibizumab		Aflibercept		Dexamethasone implant	
	Phakic	Pseudophakic	Phakic	Pseudophakic	Phakic	Pseudophakic	Phakic	Pseudophakic	Phakic	Pseudophakic
Initial (cells/mm ²)	2,611.7	2,778.0 ± 470.2	2,800.4	2,759.5 ± 200.3	2,696.8	2,409.3 ± 215.9	2,787.2	2,588.9 ± 219.8	2,561.7	2,672.0 ± 234.5
After 1 month (cells/mm ²)	2,480.0	2,608.2 ± 436.4	2,783.5	2,808.0 ± 216.5	2,670.1	2,436.7 ± 281.4	2,750.8	2,579.6 ± 252.1	2,704.8	2,616.1 ± 374.6
p-values*	0.285	0.345	0.831	0.461	0.221	0.753	0.304	0.877	0.196	0.507
Endothelial cell loss [†] (%)	0.37	0.34	0.06	-1.19	1.02	0.01	0.82	-0.16	-0.88	-0.13

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

*Wilcoxon-signed rank test; [†]Endothelial cell loss = (cell density before injection-cell density after injection)/cell density before injection.

Table 4. Changes in corneal endothelial cell density after intravitreal injection classified with the number of injection

	Single injection group	Multiple injection group
Initial (cells/mm ²)	2,713.0 ± 299.5	2,723.3 ± 64.0
After 1 month (cells/mm ²)	2,673.6 ± 314.6	2,793.0 ± 93.0
p-values*	0.525	0.109
Endothelial cell loss [†] (%)	0.19	-0.03

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

*Wilcoxon-signed rank test; [†]Endothelial cell loss = (cell density before injection-cell density after injection)/cell density before injection.

요하다. 라니비주맵은 혈관내피성장인자에 대한 항혈결합 분절로만 구성된 단일 클론 항체로 혈관내피성장인자-A만 억제한다. 아플리버셉트는 수용성 재조합 데코이(decoy) 혈관내피성장인자 수용체로 혈관내피성장인자 수용체-1, 2의 주요 세포 외 혈관내피성장인자 결합 도메인을 포함하도록 설계되었으며, 혈관내피성장인자-B와 태반성장인자(placental growth factor)에도 결합하여 다른 두 항혈관내피성장인자에 비해 시험관내 실험에서 더 높은 결합친화도를 보이는 것으로 보고된 바 있다.¹¹

스테로이드는 항염증효과뿐만 아니라 혈관내피성장인자의 생성을 감소시켜 당뇨망막병증, 망막정맥폐쇄 등의 망막 질환의 치료법으로 사용되어 왔다. 트리암시놀론은 물에 잘 녹지 않는 성질과 작용 시간이 비교적 길다는 점으로 인해 이전에 흔히 유리체강 내 약물주입술에 이용되었다. 유리체강 내 트리암시놀론 주입술이 각막내피세포에 미치는 영향에 대해, 24안에서 술 후 6개월 측정치를 술 전과 비교 시 통계적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다는 보고가 있다.¹² 텍사메타손 제제는 트리암시놀론 제제에 비하여 약 6배의 항염증효과를 가지나, 유리체강 내 반감기가 5.5시간으로 짧아 임상적으로 사용되지 못하였으나, 새로 개발된 텍사메타손 제제(DEX implant; Ozurdex®, Allergan Inc., Irvine, CA, USA)는 이를 극복하여 현재 최대 6개월간 유리체강 내 농도를 유지하는 것으로 보고된 바 있다.¹³

유리체강 내 약물주입술의 장점은 안구 내 약물의 농도를 최대화할 수 있다는 것으로, 술기로 인한 합병증의 발생 빈도가 매우 낮은 것으로 알려져 있다. 하지만 혈관내피성장인자와 그 수용체 및 스테로이드 작용 기전과 관련된 수용체가 각막내피에도 존재하여 현재 흔히 사용되는 항혈관내피성장인자 및 텍사메타손 이식제의 유리체강 내 주입술은 이론적으로 각막에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각되며 이에 대한 생체 내 및 생체 외 연구가 많이 이루어져 왔다.

먼저 항혈관내피성장인자의 유리체강 내 주입술이 각막내피세포에 끼치는 영향에 대한 생체 내 연구로 유리체강 내 베바시주맵 주입 6개월 후 각막내피세포수에 차이가 없었다는 보고가 있으며¹⁴, 유리체강 내 라니비주맵 주입술을 1개월 간격으로 3회 시행하였을 때도 각막내피세포의 변화가 관찰되지 않았다는 것이 보고된 바 있다.¹⁵ 유리체강 내 베바시주맵 주입술 후 1개월과 3개월에 각막내피세포수가 약 3-5% 정도로 감소하는 경향이 있었으나 통계적으로 유의한 수치는 아니었음이 보고된 바도 있다.¹⁶ 하지만 유리체강 내 아플리버셉트 주입술 이후 각막내피세포의 변화에 대해서는 보고된 바 없으며, 본 연구에서 47안에 대해 주사 전후 각막내피세포 및 중심각막두께의 변화를 분석하였고 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았다는 것을 알 수 있

었다.

유리체강 내 약물주입술에 이용되는 타 약물에 비해 유리체강 내 텍사메타손 이식술이 각막내피세포에 미치는 영향에 대해서는 아직까지 많은 수의 연구가 이루어지지 않은 실정이다. 실험용 토끼를 이용한 연구에서는 유리체강 내로 텍사메타손을 주입하였을 때 망막, 수정체뿐만 아니라 각막에도 유의한 변화가 없다고 보고되었으나,¹⁷ 토끼의 각막내피는 사람의 경우와 달리 손상 후 증식하는 성질이 있고 사람의 눈 용적과 달라 결과를 사람에게 적용할 수는 없다. 임상연구로는 31안의 망막정맥폐쇄 환자에서 유리체강 내 텍사메타손 이식술 후 각막내피세포에 변화가 없었다는 보고¹⁸ 및 전방 내 텍사메타손 주입술이 각막내피세포에 영향을 끼치지 않는다는 보고¹⁹가 있다. 또한 유리체강 내 텍사메타손 주입 후 이식제의 전방이동은 안과적 응급 상황에 속하여 이를 잘 일으키는 안과적 조건에 대한 연구가 여러 차례 이루어져 왔다. Boyer et al²⁰이 유리체절제술 후 유리체강 내 텍사메타손 주입술을 시행받은 55명의 당뇨황반부종 환자에서 수정체안, 위수정체안 모두 특별한 부작용을 보이지 않았음을 보고한 바 있으나, 유리체절제술 후 텍사메타손 이식제의 전방이동이 더 잘 발생한다는 보고²¹ 또한 있어 논란이 있다. 수정체절제술 및 유리체절제술 후 무수정체안에서 유리체강 내 텍사메타손의 전방이동을 보인 예 등이 보고되어²² 무수정체안에서의 유리체강 내 텍사메타손 주입술은 금기로 여겨지고 있으며, 후낭 손상이 있을 경우 인공수정체 단독으로는 유리체강 내 텍사메타손 이식제의 전방이동을 막을 수 없다는 보고가 있다.²¹ 본 연구에서는 위수정체안에서 유리체강 내 텍사메타손 이식술을 시행한 14안 중 후낭 파열이 있었던 경우가 없어 이로 인한 합병증은 관찰된 바 없다.

본 연구에서는 4종류의 유리체강 내 약물주입술 시행 1개월 이후 중심각막내피세포의 변화 및 중심각막두께의 차이를 분석하였다. 연구 결과 전체 환자군에서 유리체강 내 약물주입술 후 중심각막내피세포수, 세포면적변이계수나 육각세포비율, 중심각막두께는 통계적으로 유의한 차이가 없었으며 주입한 약물의 종류에 따른 차이도 통계적으로 유의하지 않다는 결과를 도출하였다. 또한 수정체안에 비해 위수정체안에서의 중심각막내피세포의 변화도 통계적으로 유의하지 않았으며, 이는 두 군을 유리체강 내 주입한 약물의 종류에 따라 네 군으로 다시 나누어 분석하였을 때도 같은 결과를 보였다. 1회 주입군과 2회 이상 주입군을 비교하였을 때도 유리체강 내 약물주입 전후의 차이를 보이지 않았다. 유리체강 내 베바시주맵 및 라니비주맵 주입술이 각막내피세포에 끼치는 영향에 대한 연구는 수차례 시행된 바 있으나,¹⁴⁻¹⁶ 유리체강 내 아플리버셉트 주입술에

대한 연구는 진행된 바 없다. 또한 유리체강 내 텍사메타손 이식제 주입술 후 각막내피세포의 변화에 대해서는 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종 31안을 대상으로 시행된 연구가 보고된 바 있으나 보강 연구는 없는 실정이다.¹⁸ 본 연구를 통해 현재 흔히 사용되는 약물(베바시주맙, 라니비주맙, 아플리버셉트, 텍사메타손 이식제)의 유리체강 내 주입은 각막내피세포 및 중심각막두께에 유의한 영향을 끼치지 않는다는 것을 알 수 있었다.

현재 초음파각막두께측정계가 중심각막두께 측정에 가장 널리 사용되고 본 연구에서는 재현성이 다소 떨어지는 것으로 알려진 경면현미경으로 중심각막두께를 측정하였다는 한계점이 있다. 또 다른 제한점으로는 유리체내 주입한 약물 종류가 편중되어 있었다는 점, 정상 대조군이 없었다는 점, 비접촉 경면현미경 검사가 동일한 검사자에 의해 이루어지지 않았다는 점, 시술 수개월 이후 혹은 수년 이후 경과 관찰을 하지 않았다는 점 등을 들 수 있겠다.

본 연구에서 중심각막내피세포수가 200 cells/mm² 이상 감소한 경우는 전체 118안 중 9안이었으며, 9안의 성별, 나이, 주입한 약물, 원인 질환, 주입횟수, 위수정체안 여부의 특이적인 차이는 관찰되지 않았다. 각막내피세포의 손상 위험 인자를 평가하기 위해 추후 대규모의 연구를 통해 중심각막내피세포수가 크게 감소한 경우에 대한 별도의 분석이 필요할 것으로 보인다. 추후 유리체강 내 약물주입술 후의 각막내피세포와 중심각막두께의 변화에 대해 장기적인 경과 관찰, 유리체절제술 후 유리체강 내 약물주입술을 시행받은 경우의 변화 등을 함께 분석한 연구가 시행된다면 다양한 망막 질환에서의 약물주입술의 적용에 큰 도움이 될 수 있을 것으로 보인다.

결론적으로, 유리체강 내 약물주입술은 각막내피세포 수와 형태, 중심각막두께에 통계적으로 유의한 변화를 가져오지 않았으며, 이는 약물의 종류(베바시주맙, 라니비주맙, 아플리버셉트, 텍사메타손 이식제)로 나누어 분석했을 때도 마찬가지였다. 또한 수정체안과 위수정체안에서의 주사 전후 차이 또한 통계적으로 유의하지 않았다. 이를 통해 본 연구에서는 유리체강 내 약물주입술이 중심각막내피세포 및 중심각막두께에 통계적으로 유의한 변화를 가져오지 않아, 각막내피세포를 손상시킨다는 증거를 찾지 못하였다.

REFERENCES

- 1) Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina* 2009;29:875-912.
- 2) Sawada O, Kawamura H, Kakinoki M, et al. Vascular endothelial growth factor in aqueous humor before and after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1363-6.

- 3) Bayar SA, Altinors DD, Kucukerdonmez C, Akova YA. Severe corneal changes following intravitreal injection of bevacizumab. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18:268-74.
- 4) Wilson SE, Lloyd SA, He YG. Glucocorticoid receptor and interleukin-1 receptor messenger RNA expression in corneal cells. *Cornea* 1994;13:4-8.
- 5) Bourne RR, Minassian DC, Dart JK, et al. Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery. *Ophthalmology* 2004;111:679-85.
- 6) Jacobs P, Cheng H, Price NC, et al. Endothelial cell loss after cataract surgery--the problem of interpretation. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1982;102 (pt 2):291-3.
- 7) Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146:508-12.
- 8) Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-6.
- 9) Stiernke MM, Watsky MA, Kangas TA, Edelhauser HF. The establishment and maintenance of corneal transparency. *Prog Retin Eye Res* 1995;14:109-40.
- 10) Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology* 2005;69 Suppl 3:25-33.
- 11) Rudge JS, Thurston G, Davis S, et al. VEGF trap as a novel anti-angiogenic treatment currently in clinical trials for cancer and eye diseases, and VelociGene-based discovery of the next generation of angiogenesis targets. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005;70:411-8.
- 12) Chan CK, Fan DS, Chan WM, et al. Ocular-hypertensive response and corneal endothelial changes after intravitreal triamcinolone injections in Chinese subjects: a 6-month follow-up study. *Eye (Lond)* 2005;19:625-30.
- 13) Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:309-17.
- 14) Chiang CC, Chen WL, Lin JM, Tsai YY. Effect of bevacizumab on human corneal endothelial cells: a six-month follow-up study. *Am J Ophthalmol* 2008;146:688-91.
- 15) Pérez-Rico C, Benítez-Herreros J, Castro-Rebollo M, et al. Effect of intravitreal ranibizumab on corneal endothelium in age-related macular degeneration. *Cornea* 2010;29:849-52.
- 16) Suh SY, Lee JH, Jun RM. Corneal endothelial change after intravitreal bevacizumab injection. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:1549-53.
- 17) Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol* 1992;110:259-66.
- 18) Ilhan N, Coskun M, Ilhan O, et al. Effect of intravitreal injection of dexamethasone implant on corneal endothelium in macular edema due to retinal vein occlusion. *Cutan Ocul Toxicol* 2015;34:294-7.
- 19) Jamil AZ, Ahmed A, Mirza KA. Effect of intracameral use of dexamethasone on corneal endothelial cells. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014;24:245-8.
- 20) Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011;31:915-23.

21) Khurana RN, Appa SN, McCannel CA, et al. Dexamethasone implant anterior chamber migration: risk factors, complications, and management strategies. *Ophthalmology* 2014;121:67-71.

22) Bansal R, Bansal P, Kulkarni P, et al. Wandering Ozurdex(®) implant. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2012;2:1-5.

= 국문초록 =

유리체강 내 약물주입술이 각막내피세포에 미치는 영향

목적: 유리체강 내 약물주입술에 사용되는 다양한 약물이 각막내피세포에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

대상과 방법: 2016년 2월부터 2016년 10월까지 본원 안과에서 유리체강 내 주사 치료를 받은 환자 113명 118안(나이관련황반변성 61안, 당뇨황반부종 40안, 망막정맥폐쇄에 동반된 황반부종 16안, 포도막염 1안)을 대상으로 주사 전후 중심각막내피세포의 변화 및 중심각막두께를 비접촉 경면현미경을 이용하여 후향적으로 분석하였다. 유리체강 내 주입한 약물(베바시주맙 21안, 라니비주맙 20안, 아플리버셉트 47안, 덱사메타손 이식제 30안), 수정체안과 위수정체안, 1회 주입안과 2회 이상 주입안으로 나누어 주사 전후 중심각막내피세포 및 중심각막두께의 변화를 비교하였다.

결과: 전체 환자군에서 중심각막내피세포수는 술 전 $2,693.2 \pm 298.2$ cells/mm², 술 후 1개월에 $2,686.8 \pm 288.7$ cells/mm²로 주사 전후의 차이가 통계적으로 유의하지 않았다($p = 0.731$). 약물 종류에 따라 군을 나누었을 때, 네 군 모두에서 주사 전후의 중심각막내피세포수는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 수정체안에서 술 전 $2,611.7 \pm 470.2$ cells/mm²에서 술 후 1개월에 $2,480.0 \pm 436.4$ cells/mm²로, 위수정체안에서 술 전 $2,778.0 \pm 149.3$ cells/mm²에서 술 후 $2,608.2 \pm 334.8$ cells/mm²로 다소 감소하는 경향을 보였으나 두 군 모두 통계적으로 유의하지는 않았다.

결론: 본 연구에서는 유리체강 내 약물주입술이 중심각막내피세포 및 중심각막두께에 통계적으로 유의한 변화를 가져오지 않아, 각막내피세포를 손상시킨다는 증거를 찾지 못하였다.

〈대한안과학회지 2017;58(4):401-407〉
