

중기 나이관련황반변성 환자에서 항산화영양제 복용 후 장기 관찰 결과

Long-term Results of Taking Anti-oxidant Nutritional Supplement in Intermediate Age-related Macular Degeneration

방슬기¹ · 김응석¹ · 김종우² · 신재필³ · 이지은⁴ · 유형곤⁵ · 허 겐⁶ · 유승영¹

Seul Ki Bang, MD¹, Eung Suk Kim, MD, PhD¹, Jong Woo Kim, MD, PhD², Jae Pil Shin, MD, PhD³,
Ji Eun Lee, MD, PhD⁴, Hyeon Gon Yu, MD, PhD⁵, Kuhl Huh, MD, PhD⁶, Seung-Young Yu, MD, PhD¹

경희대학교 의과대학 경희대학교병원 안과학교실¹, 건양대학교 의과대학 김안과병원 안과학교실²,
경북대학교 의과대학 안과학교실³, 부산대학교 의과대학 안과학교실⁴, 서울대학교 의과대학 안과학교실⁵, 푸른세상안과의원⁶

Department of Ophthalmology, Kyung Hee University Hospital, Kyung Hee University College of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Kim's Eye Hospital, Konyang University College of Medicine², Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Kyungpook National University School of Medicine³, Daegu, Korea

Department of Ophthalmology, Pusan National University School of Medicine⁴, Yangsan, Korea

Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine⁵, Seoul, Korea

Blue Eye Center⁶, Seoul, Korea

Purpose: We prospectively investigated clinical changes and long-term outcomes after administration of the drugs recommended by the Age-Related Eye Disease Study-2 to patients with intermediate age-related macular degeneration (AMD).

Methods: This prospective multicenter study enrolled 79 eyes of 55 patients taking lutein and zeaxanthin. The primary endpoint was contrast sensitivity; this was checked every 12 months for a total of 36 months after treatment commenced. The secondary endpoints were visual acuity, central macular thickness, and drusen volume; the latter two parameters were assessed using spectral domain optical coherence tomography.

Results: The mean patient age was 72.46 ± 7.16 years. Contrast sensitivity gradually improved at both three and six cycles per degree. The corrected visual acuity was 0.13 ± 0.14 logMAR and did not change significantly over the 36 months. Neither the central macular thickness nor drusen volume changed significantly.

Conclusions: Contrast sensitivity markedly improved after treatment, improving vision and patient satisfaction. Visual acuity, central retinal thickness, and drusen volume did not deteriorate. Therefore, progression of AMD and visual function deterioration were halted.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(12):1152-1159

Keywords: Age-Related Eye Disease Study (AREDS)-2 formula, Contrast sensitivity, Drusen volume, Intermediate age-related macular degeneration (AMD)

■ Received: 2018. 6. 21. ■ Revised: 2018. 10. 5.

■ Accepted: 2018. 11. 23.

■ Address reprint requests to **Seung-Young Yu, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Kyung Hee University Hospital,
#23 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea
Tel: 82-2-958-8451, Fax: 82-2-966-7340
E-mail: syyu@khu.ac.kr

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

나이관련황반변성(age-related macular degeneration, AMD)은 중증의 비가역적인 시력상실을 야기하는 질환으로, 50세 이상 인구에서 실명의 주요 원인 중 하나이다.¹ 역학 연구에서 미국 내 40세 이상 인구의 AMD 유병률은 6.5%인 것으로 보고되었으며,² Beaver Dam Eye Study를 통해 75세 이상 환자에서의 발생률이 7%에 이르는 것으로 알려져 있다.³

© 2018 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.

아시아에서 시행한 여러 연구 결과에서 AMD의 유병률은 광범위한 변동성을 보여주었으며, 이는 AMD의 유병률에 인종적, 민족적 차이가 있음을 시사한다.^{4,5} 국내에서 보고된 연구에서도 낮은 유병률이 보고되었는데,⁶ 2011년에 발표된 국민건강영양조사에서는 초기 및 후기 AMD의 유병률이 6.62%, 0.60%로 보고되었다.⁷ 고령 인구가 증가함에 따라, 녹내장 및 당뇨병성 망막병증을 합한 것보다 AMD에 의한 시력상실 유발 가능성이 더욱 높을 것으로 전망되어, 2020년에 이르면 65세 이상 인구 중 최대 750만 명이 AMD 관련 시력상실을 겪게 될 것으로 예상된다.⁸

나이관련황반변성은 임상적 형태 및 질환의 진행에 따라 네 가지 세부 단계로 분류할 수 있다. 임상적 특징이 없는 단계에서부터 드루젠 및 망막상피색소의 변화, 위축이나 신생혈관 황반부 이상 등에 따라 초기-중기-후기로 나누어 볼 수 있다.⁹ 이를 크게 두 가지 형태로 나누어 볼 때, 하나는 비-신생혈관성(비삼출성, 건성) 유형으로서, 망막색소상피(retinal pigment epithelium, RPE)의 기름찌꺼기(drusen)와 위축성 변화를 특징으로 한다. 또 다른 형태의 AMD 유형인 신생혈관성(삼출성, 습성) 황반변성은 맥락막 신생혈관(choroidal neovascularization, CNV)을 특징으로 한다. CNV에서는 신생혈관을 통해 혈액과 체액이 유출되며, 3-24개월 이내에 섬유조직의 증식과 광수용체가 소실된 병변의 형성을 유도한다. 이러한 병변들은 진행성이고 중증이며 비가역적인 시력상실을 야기한다.¹⁰ 따라서 중증에 해당하는 신생혈관성 유형의 치료에 대한 많은 연구가 이루어지고 있는 반면, 상대적으로 비-신생혈관성 유형, 건성 형태에 대한 치료에 대해서는 아직 확립된 것이 없다.

미국의 National Eye Institute of Health는 2001년 Age-Related Eye Disease Study (AREDS) 연구를 끝내며 특정 영양소의 섭취가 초기 황반변성의 진행을 감소시킨다고 보고하였다.¹¹ 하지만 AREDS 연구에서는 시력의 호전을 보이지 않았으며, 이후 기존의 AREDS 연구에 Lutein, Zeaxanthin, Omega-3 fatty acids 등을 추가한 AREDS-2 연구가 2006년부터 진행되었다. 위 연구는 장기간의 대단위 연구로서 결과의 신뢰성이 높으나, 기존의 항산화제에 대한 연구들이 주로 미국인을 대상으로 한 것이므로 국내 환자를 대상으로 동일한 용법 및 효능을 확인할 근거는 아직 마련되지 않았다. 따라서 본 연구에서는 중기 황반변성으로 진단을 받은 한국인을 대상으로 AREDS-2 formula의 섭취에 따른 임상적 경과를 분석하고, 제제의 효과 및 안전성에 대해 기능적, 형태학적 변화와 후기 황반변성으로의 진행 여부를 알아보았다.

대상과 방법

본 연구는 전향적, 다기관 연구로서 50세에서 85세 사이의 중기 나이관련황반변성으로 진단받고 36개월간 경과관찰을 진행한 6개 센터 환자를 대상으로 하였다(IRB 승인번호: KHUH 2012-06-301). 각각의 대상안에 대하여 AREDS-2 제제(Ocutein 3, Kukje Pharm, Seongnam, Korea)를 하루 2회, 2정씩 경구 복용하고 첫 방문 후 3년간, 12개월마다 방문하여 경과관찰을 진행하였다. 양안 모두에 최소 한 개 이상의 큰 드루젠(125 μ m 이상)이 있거나 한눈에 큰 드루젠을 갖고 반대안에 진행된 나이관련황반변성(advanced AMD), 즉 신생혈관 황반변성 혹은 황반부 지도모양 위축 소견(neovascular AMD or central geographic atrophy)을 보이는 환자 79안을 대상으로 하였다. 각각의 대상안에 대하여 방문 시마다 최대교정시력, 대비감도 검사(Contrast sensitivity, CSV Norms, Vectorvision, Greenville, OH, USA), 세극등 현미경검사, 안저사진촬영, 빛간섭단층촬영, 안저자가형광촬영을 시행하였다.

어느 쪽 안이든 안구 내 활동성 염증 혹은 감염 소견이 있거나, 포도막염의 병력이 있는 경우, 시험대상 안에 치료 기간 동안 시험 결과의 해석에 혼동을 주거나, 시력을 저해하거나, 또는 내과적, 외과적 중재가 필요할 수 있는 백내장, 당뇨망막병증, 망막혈관폐색, 망막박리, 황반원공, 또는 원인에 관계없는 맥락막 신생혈관(병리학적 근시, 안구히스토플라즈마증) 등의 안구 질환이 있는 경우, 어느 쪽 안이라도 조절되지 않는 녹내장이 있는 경우를 연구 대상에서 제외하였다. 뿐만 아니라, 뇌졸중 병력이 있거나 치료받지 않은 당뇨병력이 있는 경우, 조절되지 않는 악성 고혈압, 콩 알레르기 병력이 있는 경우도 연구에서 배제하였다.

황반변성에서 질환의 진행 정도 및 치료 효과를 판단하는데 효과적으로 활용될 수 있는 지표로서 추적관찰 기간 동안의 대비감도 변화를 일차적인 평가 요소로 간주하였다. 대비감도 검사는 CSV-1000 chart를 활용하여 3, 6, 12, 18 cycles per degree (CPD)에서의 감도를 측정하였다. 그 외 36개월의 관찰 기간 동안의 시력 변화, 빛간섭단층촬영을 통한 중심와 망막두께의 변화를 측정하였다. 빛간섭단층촬영 영상 망막색소상피 분석(RPE analysis)를 통해 드루젠 부피의 변화를 확인하였고, 안저자가형광검사상의 자가형광 감소 변화를 측정하였다. 추가적으로 추적관찰 기간 중 후기 황반변성으로의 진행률을 확인하였으며 약제 사용에 따른 이상 반응 여부를 평가하였다.

본 연구는 환자사례연구로서 기술통계량을 제시하는 것을 원칙으로 하였다. 통계적 분석은 IBM SPSS ver. 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였고, 각 관찰 시

점의 측정치와 초기 측정치값 간에 유의한 차이가 있는지를 알아보기 위해 추적관찰 기간 동안의 대비감도 변화, 시력 변화, 드루젠부피 변화를 대응 *t*-검정(*paired t-test*)을 실시하여 유효성을 평가하였다. 뿐만 아니라 안저자가형광영상의 차이를 비교 평가하였다. 모든 통계적 유의성은 *p*값 0.05 미만으로 하였다.

결 과

6개 센터 총 124안이 연구에 참여하여, 관찰 기간 중 24안이 추적 소실되었고 36개월 이상 경과관찰이 진행되어 자료 분석이 가능했던 55명 79안을 대상으로 하였다. 남성이 22명(28안), 여성이 33명(51안)이었으며, 연구 대상 55명의 평균 연령은 72.46 ± 7.16 세였다(Table 1).

연구 시작 시점에서의 CSV-1000 grating chart를 이용한 대비 감도 검사값은 3, 6, 12, 18 CPD에서 각각 $27.32 \pm$

17.57 , 36.68 ± 24.65 , 15.20 ± 12.67 , 5.65 ± 4.45 였다(Table 2). 복용 후 12개월, 24개월, 36개월 시의 3 CPD에서의 대비감도값은 32.16 ± 15.37 , 33.27 ± 16.74 , 35.29 ± 24.14 로 복용 전과 비교하여 통계적으로 유의한 상승을 보였다(각각 $p=0.015$, $p=0.005$, $p=0.003$). 6 CPD에서도 복용 12, 24, 36개월 시 대비감도값은 초기 시점과 비교하여 유의한 상승 소견이 관찰되었다(각각 $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$). 12, 18 CPD의 높은 공간주파수에서도 복용 후 24개월까지 점진적인 대비감도값의 상승을 관찰할 수 있었다(각각 $p=0.001$, $p=0.001$) (Fig. 1). 총 79안 중, 백내장수술을 시행하지 않은 군이 44안(연구 시점에서 시력 저하에 따른 수술적인 치료를 필요로 하지 않는), 백내장수술을 시행한 위수정체안이 35안이었다. 백내장수술 여부에 따른 대비감도값의 변화를 살펴보면, 수정체안의 경우 3, 6 CPD와 같은 낮은 공간주파수에서 복용 후 36개월까지 유의한 대비감도값의 상

Table 1. Baseline demographics and descriptive data

	Results (n = 79)
Age (years)	72.46 ± 7.16
Gender (male:female)	28:51
AMD status (eyes) (n, %)	
Least one large drusen in both eyes	53 (67.1)
Large drusen in one eye and neovascular-maculopathy in fellow eye	26 (32.9)
Cataract status (eyes) (n, %)	
Phakic	44 (55.7)
Pseudophakic	35 (44.3)
Smoking status (eyes) (n, %)	
Currently smoking	2 (2.5)
Former smoker	15 (19.0)
Never smoked	62 (78.5)

Values are presented as mean \pm standard deviation or number (%).
AMD = age-related macular degeneration.

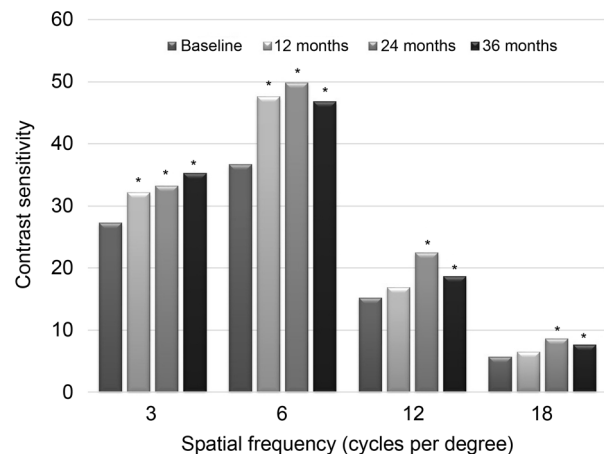


Figure 1. Bar graph showing the results of contrast sensitivity at each spatial frequency. Changing of contrast sensitivity during the follow-up period. *Significantly different than the baseline.

Table 2. Baseline characteristics and changes of variables during the follow-up period

	Baseline	12 months	<i>p</i> -values	24 months	<i>p</i> -values	36 months	<i>p</i> -values
Contrast sensitivity							
3 CPD	27.32 ± 17.57	32.16 ± 15.37	0.015*	33.27 ± 16.74	0.005*	35.29 ± 24.14	0.003*
6 CPD	36.68 ± 24.65	47.62 ± 27.59	0.001*	49.89 ± 27.63	0.001*	46.82 ± 24.90	0.001*
12 CPD	15.20 ± 12.67	16.91 ± 14.14	0.245	22.52 ± 18.03	0.001*	18.70 ± 12.86	0.016*
18 CPD	5.65 ± 4.55	6.53 ± 5.04	0.109	8.63 ± 8.40	0.001*	7.63 ± 7.23	0.017*
BCVA (logMAR)	0.13 ± 0.14	0.14 ± 0.15	0.721	0.14 ± 0.15	0.810	0.15 ± 0.15	0.233
CMT (μ m)	245.23 ± 49.97	252.89 ± 54.62	0.069	252.52 ± 54.37	0.104	255.53 ± 57.77	0.058
MDV (n = 34, mm ³)	0.02 ± 0.05	0.03 ± 0.08	0.317	0.06 ± 0.10	0.056	0.05 ± 0.09	0.062
Area of hypofluorescence (n = 12, mm ²)	3.65 ± 2.09	4.86 ± 2.48	0.017*	5.55 ± 2.86	0.006*	6.08 ± 3.65	0.010*

Values are presented as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated.

CPD = cycles per degree; BCVA = best-corrected visual acuity; CMT = central macular thickness; MDV = mean drusen volume.

*Significant differences during the follow-up period compared to baseline using a paired *t*-test.

승이 관찰된 반면(각각 $p=0.007$, $p=0.048$), 위수정제안의 경우 6, 12, 18 CPD의 높은 공간 주파수에서 복용 전과 비교하여 복용 후 36개월까지 장기간 대비감도의 호전 양상이 유지되었다(각각 $p=0.008$, $p=0.016$, $p=0.047$) (Table 3).

최대교정시력은 경구 제제 복용 전 0.13 ± 0.14 logMAR였으며, 이후 12개월, 24개월, 36개월 시 각각 0.14 ± 0.15 , 0.14 ± 0.15 , 0.15 ± 0.15 logMAR로 측정되었다. 복용 후 12, 24, 36개월 시 시력은 각각 최초 평가 시점과 비교하여 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 빛간섭단층촬영을 통해 측정한 중심 황반두께는 경구 제제 복용 전 $245.23 \pm 49.97 \mu\text{m}$ 로, 복용 후 12, 24, 36개월 시 황반두께와 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

중심부 망막 직경 5 mm 내의 드루젠 부피의 측정이 가능했던 34안을 대상으로 빛간섭단층촬영 내 망막색소상피 분석(RPE analysis, Cirrus SD-OCT, Carl Zeiss Meditec,

Dublin, CA, USA)을 시행하였다. AREDS-2 제제 복용 후 12, 24, 36개월 시점에서의 드루젠 부피는 각각 2.16 ± 0.04 , 3.47 ± 0.01 , $3.34 \pm 0.01 \text{ mm}^3$ 로 복용 전의 $2.54 \pm 0.02 \text{ mm}^3$ 와 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(각각 $p=0.317$, $p=0.056$, $p=0.062$). 연속적인 검사를 통해 분석이 가능한 해상도를 보인 12안을 대상으로 추적관찰기간 중 자가형광이미지의 변화를 확인하였고(RegionFinder; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), 저형광 감도를 보이는 자가 형광 소실 면적이 최초 $3.65 \pm 2.09 \text{ mm}^2$ 에서 36개월 후 $6.08 \pm 3.65 \text{ mm}^2$ 로 증가하였으며, 그 차이는 통계적으로 유의하였다($p=0.011$) (Table 2).

36개월의 추적관찰 기간 중 후기 황반변성으로 진행된 환자는 11.4%인 9안이었다. 이 중 중심부를 침범한 지도모양 위축으로 진행된 2안을 제외한 나머지 7안에서 맥락막 신생혈관 변화가 관찰되었다(Fig. 3).

Table 3. Changes of contrast sensitivity during the follow-up period according to cataract status

	Baseline	12 months	<i>p</i> -values	24 months	<i>p</i> -values	36 months	<i>p</i> -values
Phakic (n = 44)							
3 CPD	27.82 ± 18.80	31.48 ± 17.31	0.168	35.11 ± 19.08	0.013*	39.18 ± 29.91	0.007*
6 CPD	37.89 ± 25.73	42.45 ± 25.62	0.258	49.55 ± 31.00	0.018*	46.82 ± 26.35	0.048*
12 CPD	16.95 ± 14.90	16.82 ± 14.30	0.945	23.55 ± 19.78	0.014*	19.16 ± 13.47	0.269
18 CPD	6.18 ± 4.91	6.27 ± 4.99	0.904	8.31 ± 8.18	0.054	7.84 ± 7.43	0.155
Pseudophakic (n = 35)							
3 CPD	26.69 ± 16.13	33.03 ± 12.72	0.040*	30.94 ± 13.14	0.179	30.40 ± 12.69	0.206
6 CPD	35.17 ± 23.50	54.11 ± 28.95	0.001*	50.31 ± 23.14	0.002*	46.83 ± 23.33	0.008*
12 CPD	13.00 ± 8.86	17.03 ± 14.13	0.068	21.23 ± 15.74	0.001*	18.11 ± 12.21	0.016*
18 CPD	4.99 ± 4.02	6.84 ± 5.15	0.019*	9.03 ± 8.77	0.006*	7.37 ± 7.07	0.047*

Values are presented as mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

CPD = cycles per degree.

*Significant differences during the follow-up period compared to baseline using a paired *t*-test.

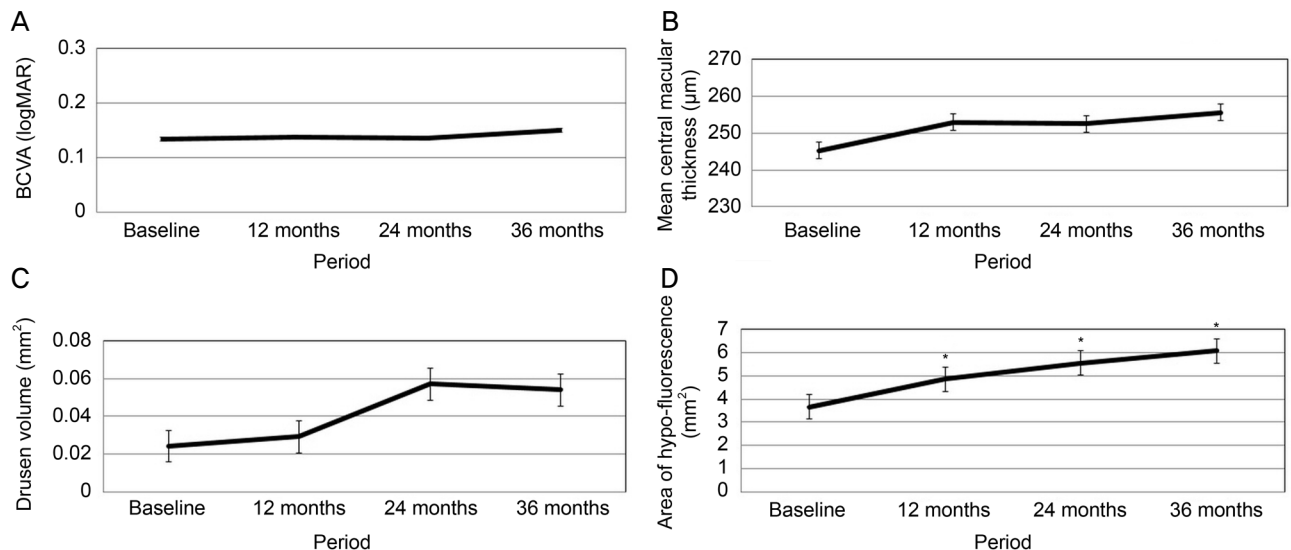


Figure 2. Changing of variables during the follow-up period. (A) Best-corrected visual acuity (BCVA). (B) Mean central macular thickness. (C) Mean drusen volume. (D) Area of hypo-fluorescence region. *Significantly different than the baseline.

연구 기간 중 루테인, 카로틴제에 의한 카로틴혈증 등의 피부색 변화나 제제 내 대두 함량에 따른 콩 알레르기 발생과 같은 이상 반응은 나타나지 않았다. 약제 사용과 관련하여 추가적인 전신 질환 등과 같은 중요 이상 반응 또한 발견되지 않았다.

고 찰

나이관련황반변성은 전 세계적으로 영구적인 시력 손상을 유발하는 가장 흔한 원인 중 하나로 알려져 있다. 황반변성은 그 특성에 따라 드루젠, 망막색소상피세포의 변화, 지도모양위축 및 신생혈관성 황반이상 등의 다양한 형태학적 특징을 보일 수 있으며, 각각의 임상적 특징 또한 진행 정도에 따라 다르게 나타나며 특히 AREDS category 3에 해당하는 중기 황반변성은 최소 한 개 이상의 직경 125 μm 가 넘는 비교적 큰 드루젠이 있거나 중심부를 침범하지 않은 지도모양 위축을 보인다. 본 연구가 중기 황반변성에 초점을 맞추게 된 이유는 이전 연구에서 보고된 바와 같이 후기 황반변성으로의 진행 확률이 높다는 점이다. 미국의 National Eye Institute of Health는 Age-Related Eye Disease Study (AREDS) 연구를 통해 초기 AMD에서 후기 AMD로의 진행률이 1.3%에 불과한 데에 반해, 중등도의 AMD 환자군에서는 후기 AMD로의 진행률이 18%에 이르렀으며, 특히 이 중에서도 단안의 큰 드루젠이나 중심부를 제외한 지도모양위축을 가진 경우 후기 AMD로의 진행률이 27%까지 올라간다고 보고한 바 있다.¹¹ 따라서 중기 황반변성 환자를 대상으로 효과적인 치료가 진행될 경우, 후기 황반변성으로의 진행을 늦추거나 감소시킬 수 있을 것으로 기대해 볼 수 있다.

기존의 많은 연구들은 삼출성 황반변성 환자를 대상으로

진행되어, 현재 삼출성 황반변성에 대한 치료 약제와 치료 가이드는 보편적으로 널리 활용되고 있다. 그러나 비삼출성 황반변성의 경우, 환자가 자발적으로 증상을 인지하는 정도가 낮고 질병의 진행이 상대적으로 더디며, 기존의 약제에 대한 반응의 평가가 명확하지 않은 등의 이유로 연구가 활발하게 진행되지 않았다. 이후 항산화영양제의 복용에 따른 AMD의 진행을 평가하고자 대규모 다기관 비교 임상시험이 미국에서 선행되었다. 2011년에 발표한 AREDS-2 연구는 기존의 AREDS study에서 복용한 제제에 루테인과 제아잔틴, 불포화 지방산을 추가하였을 때, 후기 AMD로의 진행을 추가적으로 억제하지는 못했다. 그러나 위 성분의 섭취가 부족했던 환자군에서는 추가적인 AMD의 진행을 낮추는 효과가 있음을 보고하였다.⁹ 이러한 대단위 연구를 통해 실생활에서 특정 영양제의 섭취가 황반변성의 진행을 늦출 수 있는 가능성이 제기되면서 최근 들어 이에 대한 관심이 고조되었으나, 섭취제의 특성상 인종, 지역에 따른 효능의 차이로 인하여, 이를 한국인을 대상으로 동일하게 평가할 수 없다. 그러므로 본 연구가 국내 비삼출성 황반변성 환자를 대상으로 특정 제제 복용 후의 시기능을 평가하기 위해 장기간 추적관찰을 시행한 첫 번째 연구라는 점에서 의의가 있다.

이번 연구에서 시기능 호전의 요소로 확인한 대비감도는 기존 연구들을 통해 환자의 지남력과 운동성의 감소와 밀접한 상관관계를 보임을 밝힌 바 있었다. 즉 환자에게 실제 보이는 시각적 이미지는 같은 시력이라도 대비감도에 따라 다르게 나타날 수 있음을 확인하였다.¹² 황반변성 환자에서의 대비감도는 건강한 정상인의 값에 비해 감소되어 있으며, 무엇보다 대비감도는 시력에 비해 중심 시기능을 평가하는데 보다 민감한 검사법으로서 특히 황반변성에서 질환의 진행 정도 또는 치료 효과를 판단하는 데 효과적으로 활

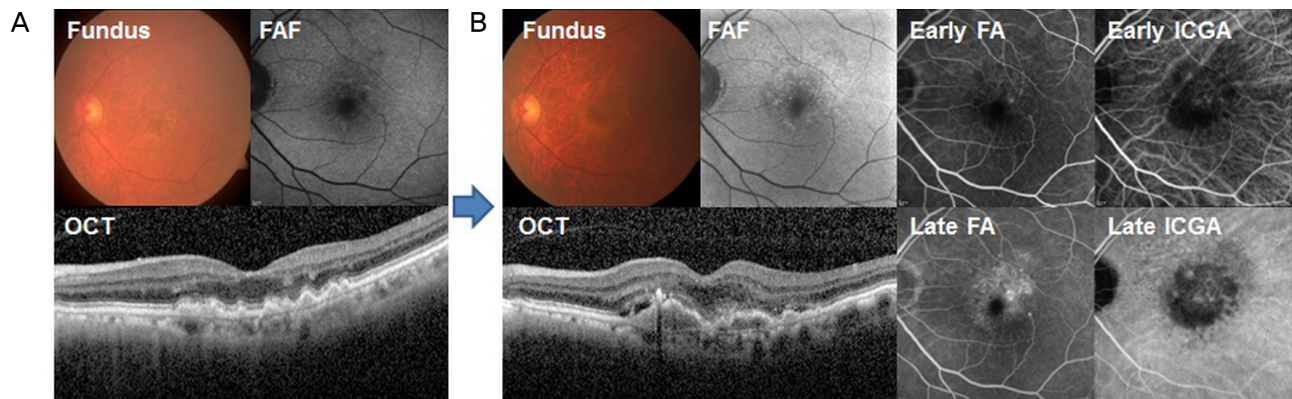


Figure 3. A case of progression to advanced age-related macular degeneration. (A) Baseline. (B) After 36 months of administration of Age-Related Eye Disease Study-2 formula. FAF = fundus autofluorescence; OCT = optical coherence tomography; FA = fluorescein angiography; ICGA = indocyanine green angiography.

용될 수 있음을 보고하였다.¹³ 또한 대비감도는 짧은 기간 동안의 시기능의 작은 변화를 감지하는 데에 객관적이고 타당한 검사법으로, 특히나 middle and lower frequency에서의 대비감도값은 시력이나 시야 검사값을 보완해 주는 요소로서 그 의미가 있었다.¹⁴ 이전에 시행된 많은 연구에서 카로티노이드 성분의 영양보충제의 복용에 의한 황반색소의 증량을 확인하였으며, 그 결과 대비 감도의 상승과 같은 시기능의 호전을 보고한 바 있다.¹⁵⁻²⁰ 이는 영양제에 의한 황반색소의 잠재적 상승이 횡색수차(lateral chromatic aberration)의 감소를 통해 시기능을 개선하는 효과를 보이며, 나아가 신호-변환 경로의 조절자로서의 역할을 한다고 밝히고 있다.²¹ 이러한 대비 감도의 호전은 정상인뿐만 아니라 백내장이나 퇴행성 망막 질환에서도 확인되었으며, 다만 각 연구마다 제한된 대상자와 연구 기간의 이유로 추가적 연구의 필요성이 제기되었다.²² 본 연구에서 측정한 대비감도의 변화를 보면, AREDS-2 제제 섭취 후 매해 점진적인 대비감도값의 상승을 관찰할 수 있었으며, 특히 복용 24, 36개월 후 대비감도값은 복용 전 값과 비교하였을 때 모든 주파수에서 유의한 상승을 관찰할 수 있었다. 이는 AREDS-2 제제의 섭취가 교정시력의 향상에는 기여하지 못했으나, 중심 시기능의 향상과 시각의 질적 개선을 유도하였다고 볼 수 있다. 또한 복용 36개월 후까지 유의한 대비 감도의 상승이 유지되는 것으로 보아 약제 사용에 따른 효과의 지속성을 확인할 수 있었다. 특히 3, 6 CPD와 같은 낮은 공간주파수의 대비감도값은 운전이나 독서, 이동과 같은 일상생활의 기능을 평가하는 데 있어 가장 중요한 수치로서, 기본적인 시력의 평가와 더불어 환자의 임상적 평가를 수행함에 있어 의미 있는 결과값이다.²³⁻²⁵ 따라서 본 연구 결과에서와 같이, 시력의 뚜렷한 호전이 없음에도 불구하고 저 공간주파수의 대비감도 상승을 통해 환자의 일상 생활에서 시각적 인지 능력의 향상을 기대해 볼 수 있다. 다만 고 공간주파수에서는 복용 후 대비 감도의 연간 상승폭이 유의하지 않았으며 전반적으로 저 공간주파수에 비해 낮은 대비감도값을 보였다. 이는 정상인에게서 관찰되는 결과와 유사한 것으로, 고령일수록 높은 공간주파수에서의 대비감도가 상대적으로 떨어지는 결과를 보였다.¹⁴ 즉, 황반변성 환자에서와 같이 시력 저하를 유발하는 안과적 질환이 있는 경우에는 대비 정도를 정밀하게 분별, 인지하는 능력이 떨어지기에 이에 부합하는 결과라고 할 수 있다.

복용 후 12, 24, 36개월 시의 최대교정시력 및 망막 중심와 두께는 복용 전과 비교하여 큰 변화를 보이지 않았으며, 중심와 주변의 드루젠 부피 또한 의미 있는 변화를 보이지 않았다. 그러나 이러한 해부학적 이상 소견이 보이지 않은

것을 AREDS-2 제제 복용의 효과로 해석하기에는 선부른 감이 없지 않다. 기능적 호전 소견만큼이나 해부학적 효능을 정확하게 평가하기 위해서는 보다 긴 시간의 추적관찰을 통한 분석이 필요할 것으로 보인다.

자가형광안저촬영 검사에서 저형광의 감도를 보이는 자가 형광 소실 면적은 36개월 동안 점진적으로 증가하였다. 다만 환자 개개인에 따라 진행속도의 차이가 달라, 병변의 진행 정도와 약제 사용에 따른 효과를 일반화하기 어려웠다. 또한 대상자가 고령이라는 특수성 때문에 검사 순응도가 떨어져 분석이 가능할 정도의 이미지를 갖는 대상안이 적어 통계적 의미를 부여하기에 어려운 점이 있었다.

추적관찰 기간 동안 후기 황반변성으로 진행된 환자는 지도모양 위축으로 진행된 2안과 맥락막 신생혈관이 관찰된 7안 등, 총 9안(11.4%)이었다. 이는 이전의 AREDS 연구에서 보고한 것보다 낮은 비율이나, 모집단위의 규모, 인종/지역적 특수성을 감안할 때, 이를 단순 비교하기에는 무리가 있다. 그러나 중기 비삼출성 황반변성 환자를 대상으로 후기 황반변성으로의 진행률을 장기간 관찰하여 정량화할 수 있었다는 점에서 의미가 있을 수 있겠으며, 특히 향후 장기간의 추적관찰을 통해 경구 제제의 복용이 비삼출성 황반변성의 진행 과정과 예후에 미치는 영향을 분석하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

이번 연구의 제한점으로는 모집단이 적고, 장기간의 관찰 과정에서 환자의 순응도를 정확히 평가할 수 없었다는 점이 있다. 또한 다기관 연구의 특성상 동일한 환경에서 검사가 진행되지 못하여, 검사 결과의 변이가 발생할 수 있는 제한점이 있다. 추가적으로 경구제제의 순수 효과를 비교하기 위한 대단위의 대조군이 없었다는 점에서 약제 복용에 따른 효과를 비교 분석하기에 정보가 미비하였다. 다만 국내에서 건성 나이관련황반변성 환자를 대상으로 한 대단위, 전향적 장기추적관찰연구가 진행 및 예정되어 있어 향후 연구를 통해서 보다 의미 있는 결과를 도출할 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구는 중기 나이관련황반변성 환자를 대상으로 AREDS-2 경구 제제 복용 후 망막의 기능적, 해부학적 변화를 장기 추적관찰한 연구로, 경구 제제 활용에 따른 시기능 향상을 보고한 국내 첫 연구라는 점에서 의의가 있다. 결론적으로 장기간의 꾸준한 경구 제제 복용을 통해, 비삼출성 황반변성 환자에서 대비 감도와 같은 시기능 검사상의 호전 소견과 함께, 기존 병변의 진행을 지연 또는 유지하는 데 기여할 수 있음을 확인하였다. 향후 진행될 추가적인 연구를 통해 비삼출성 황반변성 환자에 대한 효과적인 치료법이 대두될 것으로 기대한다.

REFERENCES

- 1) Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam study. *Ophthalmology* 1995;102:205-10.
- 2) Klein R, Chou CF, Klein BE, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol* 2011; 129:75-80.
- 3) Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The beaver dam eye study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
- 4) Krishnaiah S, Das TP, Kovai V, Rao GN. Associated factors for Age-related maculopathy in the adult population in southern India: the Andhra Pradesh eye disease study. *Br J Ophthalmol* 2009;93: 1146-50.
- 5) Miyazaki M, Nakamura H, Kubo M, et al. Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol* 2003;87:469-72.
- 6) Song SJ, Youm DJ, Chang Y, Yu HG. Age-related macular degeneration in a screened South Korean population: prevalence, risk factors, and subtypes. *Ophthalmic Epidemiol* 2009;16:304-10.
- 7) Park SJ, Lee JH, Woo SJ, et al. Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmologic Society; Age-related macular degeneration: prevalence and risk factors from Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 through 2011. *Ophthalmology* 2014;121:1756-65.
- 8) Dimitrov PN, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Five-year incidence of bilateral cause-specific visual impairment in the Melbourne visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5075-81.
- 9) Domalpally A, Danis R, Agrón E, et al. Evaluation of geographic atrophy from color photographs and fundus autofluorescence images: age-related eye disease study 2 report number 11. *Ophthalmology* 2016;123:2401-7.
- 10) Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2009;28:1-18.
- 11) Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
- 12) Faria BM, Duman F, Zheng CX, et al. Evaluating contrast sensitivity in age-related macular degeneration using a novel computer-based test, the SPAETH/RICHMAN contrast sensitivity test. *Retina* 2015;35:1465-73.
- 13) Maynard ML, Zele AJ, Feigl B. Mesopic Pelli-Robson contrast sensitivity and MP-1 microperimetry in healthy ageing and age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2016;94:e772-8.
- 14) Richman J, Spaeth GL, Wirosko B. Contrast sensitivity basics and a critique of currently available tests. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:1100-6.
- 15) Hammond BR, Fletcher LM, Roos F, et al. A double-blind, placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on photostress recovery, glare disability, and chromatic contrast. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:8583-9.
- 16) Nolan JM, Power R, Stringham J, et al. Enrichment of macular pigment enhances contrast sensitivity in subjects free of retinal disease: central retinal enrichment supplementation trials - report 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:3429-39.
- 17) Kvanakul J, Rodriguez-Carmona M, Edgar DF, et al. Supplementation with the carotenoids lutein or zeaxanthin improves human visual performance. *Ophthalmic Physiol Opt* 2006;26:362-71.
- 18) Loughman J, Nolan JM, Howard AN, et al. The impact of macular pigment augmentation on visual performance using different carotenoid formulations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:7871-80.
- 19) Nolan JM, Loughman J, Akkali MC, et al. The impact of macular pigment augmentation on visual performance in normal subjects: COMPASS. *Vision Res* 2011;51:459-69.
- 20) Olmedilla B, Granado F, Blanco I, Vaquero M. Lutein, but not alpha-tocopherol, supplementation improves visual function in patients with age-related cataracts: a 2-y double-blind, placebo-controlled pilot study. *Nutrition* 2003;19:21-4.
- 21) Ma L, Lin XM, Zou ZY, et al. A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure. *Br J Nutr* 2009;102:186-90.
- 22) Bartlett HE, Eperjesi F. Effect of lutein and antioxidant dietary supplementation on contrast sensitivity in age-related macular disease: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1121-7.
- 23) Woods RL, Wood JM. The role of contrast sensitivity charts and contrast letter charts in clinical practice. *Clin Exp Optom* 1995;78: 43-57.
- 24) Legge GE, Rubin GS, Pelli DG, Schleske MM. Psychophysics of reading--II. Low vision. *Vision Res* 1985;25:253-65.
- 25) Lovie-Kitchin JE, Mainstone JC, Robinson J, Brown B. What areas of the visual field are important for mobility in low vision patients. *Vision Res* 1990;5:249-63.

= 국문초록 =

중기 나이관련황반변성 환자에서 항산화영양제 복용 후 장기 관찰 결과

목적: 중기 나이관련황반변성 환자에서 항산화영양제 복용 후 3년간의 경과 변화를 전향적으로 분석하였다.

대상과 방법: 전향적, 다기관 연구로서 중기 나이관련황반변성으로 진단받은 55명 79안을 대상으로 루테인과 지아잔틴을 복용하게 한 후 전향적으로 관찰하였다. 첫 방문 후 12개월 간격으로 총 36개월간 대비감도검사를 시행하였고, 교정시력 및 중심와 망막두께, 드루젠 부피를 측정하였다. 중심와 망막두께 및 드루젠 부피는 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영기를 이용해 측정하였다.

결과: 대상 환자의 임상 양상을 분석한 결과, 환자들의 평균 연령은 72.46 ± 7.16 세였다. 대비감도 검사 결과는 종료 시점에서 최초 시점과 비교하여 호전된 양상을 보였고, 특히 3, 6 cycles per degree에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 최초 환자들의 교정시력은 0.13 ± 0.14 logMAR로, 이후 36개월간 유의한 차이가 없었다. 관찰 기간 동안 중심와 망막두께, 드루젠 부피 또한 통계적으로 의미 있는 변화가 없었다.

결론: 중기 나이관련황반변성 환자에서 항산화영양제 복용 후 장기간의 추적관찰 기간 동안 대비감도가 호전되어 시기능 향상에 도움이 되었으며, 교정시력과 중심와 망막두께, 드루젠 부피에는 의미 있는 변화는 없었다. 따라서 항산화영양제의 섭취를 통해 황반 변성의 진행을 감소시키고 시기능의 질적 향상을 기대해 볼 수 있다.

〈대한안과학회지 2018;59(12):1152-1159〉

방슬기 / Seul Ki Bang

경희대학교 의과대학 경희대학교병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Kyung Hee University Hospital,
Kyung Hee University College of Medicine

