

망막질환 환자에서 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주사요법

강 승 범¹⁻³ | 가톨릭대학교 의과대학 ¹안과, ²시과학교실, ³대전성모병원 임상의학연구소

Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor for patients with various retinal diseases

Seungbum Kang, MD¹⁻³

Departments of ¹Ophthalmology and ²Visual Science, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul; ³Clinical Research Institute, Daejeon St. Mary's Hospital, Daejeon, Korea

Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) is a major regulator of angiogenesis and vascular permeability. VEGF-A plays an important role in a wide variety of retinal diseases. Therefore, intravitreal injection of anti-VEGF agents is increasingly used for the treatment of various vasoproliferative or exudative retinal diseases. There are several anti-VEGF drugs available that are currently used, but three are most commonly used in practice. They are ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept. Ranibizumab is a humanized monoclonal antibody fragment targeting VEGF-A, but bevacizumab, commonly used off-label, is a humanized full-length anti-VEGF antibody. Aflibercept is a recombinant fusion protein consisting of portions of human VEGF receptors 1 and 2 extracellular domains fused to the Fc portion of human IgG1. These anti-VEGF therapies have resulted in unprecedented visual and anatomic outcomes, especially in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) and diabetic macular edema (DME). Visual stabilization or clinically significant visual improvement can be expected if intravitreal injections of anti-VEGF agents are properly provided for patients with neovascular AMD or DME in the course of the disease. Treating retinal diseases with intravitreal injection of anti-VEGF agents may have potential side effects. Systemic adverse effects attributable to VEGF inhibition may cause thromboembolic events. Acute endophthalmitis is the most feared injection-related ocular side effect. The development of anti-VEGF agents for various retinal diseases provides a safe and effective treatment. There is no doubt that further advances in anti-VEGF therapy can be expected soon.

Key Words: Intravitreal injections; Vascular endothelial growth factor; Ranibizumab; Bevacizumab; Aflibercept

Received: November 11, 2015 Accepted: November 27, 2015

Corresponding author: Seungbum Kang
E-mail: john0730@catholic.ac.kr

© Korean Medical Association

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.

서론

실명을 초래하는 여러 망막질환의 원인을 살펴보면 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor)가 원인인 경우가 적지 않다. 우리나라 실명의 1, 2위 질환인 당뇨병망막병증과 삼출성 연령관련황반변성의 병태생리에서도

Table 1. Anti-vascular endothelial growth factor agents which have been commonly used in practice

Anti-VEGF agents	Type	Mechanism of action
Ranibizumab (Lucentis)	Recombinant, humanized anti-VEGF monoclonal antigen binding fragment	Neutralizes all forms of VEGF-A
Bevacizumab (Avastin)	Recombinant, humanized anti-VEGF monoclonal antibody	Binds the receptor binding site for all isoforms of VEGF-A
Aflibercept (Eylea)	Human recombinant fusion protein; combination of the second domain of VEGFR-1 and the third domain of VEGFR-2 with constant Fc portion of IgG1	Soluble decoy receptor with high affinity for binding VEGF-A and PlGF

VEGF, vascular endothelial growth factor; VEGFR-1, vascular endothelial growth factor receptor-1; PlGF, placental growth factor.

혈관내피세포성장인자가 중요한 역할을 하고 있다. 당뇨병 반부종, 망막정맥폐쇄, 당뇨황반부종, 변성근시와 동반된 맥락막 신생혈관 등 비교적 흔한 안질환에서부터 일사병, 방사선망막병증, 미숙아망막병증 등 드문 질환에 이르기까지 혈관내피세포성장인자의 역할은 잘 알려져 있다.

혈관내피세포성장인자의 작용을 억제하여 위에서 언급된 망막질환들을 치료하려는 시도는 약 10여 년 전에 항혈관내피세포성장인자 약물을 유리체강내로 주사함으로써 시작되었으며, 현재는 가장 중요한 망막질환 치료 방법중의 하나로 자리잡게 되었다. 항혈관내피세포성장인자 치료로 환자 시력이 안정화될 뿐만 아니라 심지어는 시력이 호전되는 경우도 빈번하게 관찰되면서 과거에는 치료가 불가능하다고 생각되었던 망막질환들도 이제는 치료 및 관리가 가능하다고 생각되고 있다. 안과영역에서 항혈관내피세포성장인자 약물 치료는 망막질환을 치료함에 있어 완전히 새로운 지평을 열어준 것이라 할 수 있을 것이다. 이는 페니실린 발견으로 초래된 거대한 혁명과도 같은 사건으로 비유 될 수 있을 것이다. 여기서는 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술에 사용되는 치료제의 종류, 임상치료 결과 및 안정성, 치료의 한계점에 대해 살펴보고자 한다.

항혈관내피세포성장인자 억제제

혈관내피세포성장인자는 혈관내피세포성장인자 구성원들(vascular endothelial growth factor-A, B, C, D; placental growth factor) 중 하나로 혈관신생(angiogenesis)과 혈관투

과성(vascular permeability)에 중요한 역할을 하는 당단백질이다. 혈관내피세포성장인자는 삼출성 연령관련황반변성, 증식성 당뇨망막병증, 유리체출혈, 당뇨황반부종, 신생혈관녹내장 등 다양한 망막질환에서 병리적 신생혈관을 초래하여 망막구조를 파괴하고, 망막미세혈관의 투과성을 증가시켜 삼출성 병변을 발생시킨다. 이러한 병리현상을 억

제하기 위해 유리체강내로 직접 항내피세포혈관성장인자 억제제를 주입하는데 이것이 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주사요법이다. 주입술에 주로 사용되는 약물은 라니비주맙, 베바시주맙, 애플리버셉트가 있으며 3가지 약물은 Table 1에 요약하여 기술하였다. 라니비주맙(ranibizumab; Lucentis, Genentech, South San Francisco, CA, USA)는 여러 혈관내피성장인자 동형단백질(isoform)에 결합하여 그 작용을 억제하는 인간화 단클론 항체 분절이다(humanized monoclonal antibody fragment). 라니비주맙은 쥐의 항혈관내피성장인자 단클론 항체를 이용하여 안과용 약제로 개발되었고, 대장균 유전자 운반체에 유전자 서열을 삽입하여 생산하는 과정에서 항체의 Fc부분을 제거한 재조합 인간 Fab분절(recombinant human Fab fragment) 방식으로 생산된다. 이에 비해 베바시주맙(bevacizumab; Avastin, Genentech)은 Fab와 Fc부분이 온전한 상태로 생산되는 완전한 단클론 항체이다. 애플리버셉트(aflibercept; Eylea, Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, USA)는 혈관내피세포성장인자 수용체 1, 2의 도메인을 인간 IgG1의 Fc부분에 결합시켜 제조된 융합단백질이다. 이 단백질은 혈관내피세포성장인자뿐만 아니라 태반성장인자(placental growth factor)와도 결합하여, 이러한 성장인자들이 본래 수용체와 결합하여 활성화되는 것을 막는다.

삼출성 연령관련황반변성

눈의 안쪽 망막중심부에 물체의 상이 맺히는 장소인 황

반에 삼출성 변성이 발생하여 시력장애가 생기는 삼출성 연령관련황반변성(neovascular age-related macular degeneration)은 노인실명의 주된 원인이다. 이 질환은 결국 실명을 초래하는 심각성에도 불구하고 항내피세포성장인자 억제제가 임상에 도입되기 전까지 마땅한 치료법이 없었다. 삼출성 연령관련황반변성에서 항내피세포성장인자 억제제를 치료제로 사용하게 된 첫번째 대규모 임상연구는 다국적 3상 임상시험인 Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration(MARINA)와 The Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration (ANCHOR) 연구이다. 이 연구를 통해 라니비주맙은 삼출성 연령관련황반변성 치료약제로 미국식품의약국을 위시한 여러 나라에서 사용을 허가 받았다. MARINA 연구에서는 위약대조군은 24개월째 14.9 letter의 시력소실이 나타났지만 라니비주맙 0.5 mg 투여군에서는 6.6 letter의 시력호전이, 0.3 mg 투여군에서는 5.4 letter의 시력을 보여 인류 역사상 최초로 삼출성 연령관련황반변성 치료에 시력호전이 가능함을 보고하였다[1].

같은 시기에 시행된 여러 임상연구에서 베바시주맙도 삼출성 연령관련황반변성 치료에 매우 효과적인 약제임이 밝혀졌다. 라니비주맙과 베바시주맙의 약효를 직접적으로 비교한 임상연구는 Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatment Trials (CATT) 연구에서 이루어졌고, 매달 주사하는 치료방법을 사용하였을 때 베바시주맙이 라니비주맙에 비해 임상결과가 열등하지 않다는 사실도 알려졌다[2].

삼출성 연령관련황반변성에서 애플리버셉트의 유효성과 안정성은 3상 임상시험 VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW 1, 2) 연구를 통해 밝혀졌으며, 치료 후 시력이 유지되거나 개선된 환자의 비율이 기존 표준치료인 라니비주맙과 비교하여 동등하다고 보고 되었다[3].

삼출성 연령관련황반변성 치료에 3가지 약제 모두 매우

효과적인 제제들이다. 라니비주맙은 매우 광대한 임상 데이터와 안전성 데이터가 확보되어 있다. 베바시주맙은 대장암에 사용허가를 받은 약제이기 때문에 안과영역에서는 오프라벨로 사용되고 있다. 작용기전이 라니비주맙과 같으며 임상효능도 비슷하지만 약가가 라니비주맙에 비해 매우 저렴하다. 애플리버셉트는 비교적 최근에 개발된 약물로 일부 환자에서 효과가 더 크고 오래 지속된다는 보고가 있으나, 안정성에 대한 데이터가 아직은 라니비주맙만큼 확보되어 있지 않다. 따라서 현실에서는 보험급여 문제, 환자의 경제력, 환자의 치료 순응도, 약물의 치료효과 등 여러 가지를 고려하여 약물 선택을 하게 되고, 치료 도중 한 약물에서 다른 약물을 치료 약제를 변경하는 일도 흔하다.

당뇨황반부종

당뇨황반부종은 당뇨 환자에서 중심시력을 상실하는 주요 원인 중 하나이다. 당뇨황반부종은 모세혈관 합병증으로 혈관투과성이 증가하고 미세혈관류가 발생하여, 혈액의 혈장 단백질과 지질성분이 망막조직 내로 누출되어 망막에 부종이 생기는 질환이다. 전에는 당뇨황반부종 치료로 레이저광응고술과 유리체강내 스테로이드 주입술을 많이 이용하였으나 항혈관내피세포성장인자 치료제가 등장하면서 점차 당뇨황반부종의 일차 선택 약제가 되고 있다. 이는 미세혈관 투과성에 혈관내피세포성장인자가 중요한 역할을 하고 있기 때문이며, 여러 대규모 임상연구에서 항혈관내피세포성장인자의 임상 효능과 안전성이 입증되었다.

당뇨망막병증임상연구망(Diabetic Retinopathy Clinical Research Network)에서 진행된 연구에서 기존 치료법인 유리체강내 스테로이드 주입술과 레이저 치료군은 평균 0.6~0.8줄의 시력호전이 있었지만 라니비주맙으로 치료군은 평균 1.8줄의 시력호전이 나타나 시력개선 효과가 월등한 것으로 나타났다[4]. 항혈관내피세포성장인자 치료는 스테로이드 치료에 비해 안압상승이나 백내장 유발 빈도가 적고 레이저광응고술 치료에 비해서는 시력개선 효과가 크다. 당뇨황반부종 치료에 항혈관내피세포성장인자 약제별 효능비교 연구

결과에 따르면 3가지 치료약제 효능 차이는 전반적으로 비슷하다고 할 수 있다. 하지만 치료 당시 시력이 0.5 이하로 낮은 환자들에서는 애플리버셉트, 라니비주맵, 베바시주맵 순서로 치료효과가 좋은 것으로 보고되었다[5].

기타 망막질환

항혈관내피세포성장인자 억제제는 망막정맥폐쇄, 포도막염, 각종 염증성 망막질환, 낭포황반부종 등 거의 모든 황반부종 치료에 적용해 볼 수 있으며, 실제로 만족할 만한 치료효과를 나타내고 있다. 또한 미숙아망막병증, 증식성 당뇨병 망막병증 등과 같은 증식성 혈관질환에서도 사용되면서 그 적응증이 점차 넓어지고 있다.

유리체강내 주입술

유리체강내 주입술의 실제 투여 회수에 대하여는 다양한 방법들이 존재한다. 대표적으로는 한 달에 한 번씩 초기 3차례 유리체강내 주사 후 질환 활동성 여부를 살펴보고 재발할 때마다 재치료 하는 방법(PRN[pro re nata] protocol); 초기 매달 3차례 주사 후 재발이 없으면 치료기간을 4주, 6주, 8주, 10주, 12주로 늘리는 방법(treatment and extend); 초기 3차례 치료 후 정해진 달마다 주사 치료하는 방법(fixed schedule) 등이 있다. 지속적으로 매달 치료하는 방법이 효과 면에서 가장 좋을 것으로 생각되고 있지만, 실제 임상에서 매달 치료하기는 쉽지 않다. 또한 장기간 매달 치료할 경우 황반에 지도모양위축 발생 빈도가 더 높아 질 수 있다는 보고도 있어, 아직 어떤 치료법이 최선인지 잘 모르고 있는 실정이다.

항혈관내피세포성장인자 주입술의 안정성

유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술에 대한 안정성은 오래 전부터 많은 관심을 받아 왔다. 왜냐하면 항혈관

내피세포성장인자가 전신치료로 사용될 경우 고혈압을 초래하고, 혈전증을 유발시킨다는 사실은 이미 잘 알려져 있기 때문이다. 혈전은 심근경색과 뇌졸중 등의 뇌혈관질환을 초래할 수 있는 위험인자이다. 실제로 항혈관내피세포성장인자 약제를 항암치료 목적으로 정맥주사 했을 때 뇌졸중, 혈전증, 출혈, 고혈압, 위장관 출혈, 백혈구 감소증, 상처 치료 지연 등의 부작용이 나타난다. 이런 합병증이 유리체강내 주입술에도 나타나는가에 대한 것은 안타깝게도 아직 명확히 밝혀지지 않았다. 하지만 지금까지 대규모 3상 연구들에서 보고된 안정성 관련 결과들을 살펴보면 약제로 인한 합병증 발생 빈도는 많아 보이지 않는다. 아직까지는 치료로 인한 긍정적 효과가 부작용으로 인한 부정적 효과보다 월등히 커보인다. 다행히 실제 임상에서도 이러한 중증 합병증은 빈번하게 보이지 않는다. 1,208명을 대상으로 한 CATT 연구에서 통계적으로 유의한 정도는 아니지만 중증 부작용 발생 확률이 라니비주맵 투여군보다 베바시주맵 투여군에서 약간 높게 나타났다[2]. 또한 The Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN) 임상시험에서는 베바시주맵 치료군에서 혈중 혈관내피세포성장인자 농도가 라니비주맵 치료군보다 더 낮다고 보고하였다[6]. 이는 약제 차이에 따른 합병증 발생빈도가 다를 수 있다는 점을 시사한다. 이러한 결과는 유리체내 베바시주맵이 Fc 수용체를 통해 전신 순환계로 들어가 발생하는 현상이라고 생각되고 있다. 따라서 항혈관내피세포성장인자 치료 시 뇌혈관질환 같은 중증 합병증 발생 위험성이 존재한다는 사실을 염두에 두어야 하겠다. 임상에서는 당뇨병자, 85세 이상의 고령환자, 뇌졸중 과거력, 미숙아에서는 약제 사용에 주의해야 한다. 주사 시술 자체와 관련된 합병증으로는 안구내염이 약 5,000번의 주사 횟수당 1회 정도의 빈도로 발생한다. 안구내염은 발생하면 시력상실 위험성이 높아 특별히 주의해야 하는 합병증이다. 그 원인균으로는 연쇄상구균(*Streptococcus species*)이 가장 흔하다. 연쇄상구균의 출처로 환자와 의료진 호흡기를 통한 전파가 원인으로 지적되고 있어 시술 도중 마스크 착용이 권고되고 있다. 또한 술 전, 술 후 항생제 점안보다는 포비돈을 이용한 안구세척이 안구내염을 줄이는데 효과적이다.

치료의 한계

항혈관내피세포성장인자 유리체강내 주사요법은 시력상실이 예상되는 망막질환에서 환자의 시력을 보존할 수 있는 좋은 치료법이기도 하지만 몇 가지 한계점이 있다. 가장 큰 한계점은 지속적 치료를 받아야 한다는 점을 들 수 있다. 예를 들어 삼출성 연령관련황반변성 같은 만성질환은 수 차례의 유리체강내 주입술로 맥락막 신생혈관 성장과 삼출성 변화를 일시적으로 정제시킬 수는 있어도 완전한 치료는 쉽지 않다. 따라서 지속적 효과를 기대하기 위해서는 유리체강내 항혈관내피세포성장인자의 약효가 사라질 때쯤 해서 추가 치료가 필요한데, 경우에 따라서는 수년에 걸쳐 끊임없이 유리체강내 주사치료를 받아야 하는 경우도 심심치 않게 접하게 된다. 이는 당뇨병반부종 치료도 마찬가지이다. 보고에 따르면 유리체에 주입된 라니비주맙과 베바시주맙의 대략적인 반감기는 약 7-8일 정도이다. 우리가 치료하려는 망막질환은 대부분 만성이고 진행성인 점을 고려한다면, 좀 더 오랜 기간 작용할 수 있는 약물의 개발이 반드시 필요하겠다. 두 번째로 항혈관내피세포성장인자 치료에 효과가 나타나지 않는 경우가 있다. 삼출성 연령관련황반변성에서 발생하는 맥락막 신생혈관은 발생 초기에는 항혈관내피세포성장인자 치료에 반응을 잘 하지만, 병의 진행에 따라 신생혈관이 혈관주위세포에 둘러싸여 점차 성숙한 혈관으로 변해가면 치료에 반응이 크게 떨어지게 된다. 당뇨병반부종이 혈관내피세포성장인자 요인보다 염증성 요인이 더 크다면 그에 비례하여 항혈관내피세포성장인자 치료효과도 떨어지게 된다. 혈관내피세포성장인자가 병태생리의 중요한 요인이기는 하지만 혈관내피세포성장인자 이외의 다른 기전이 질환의 악화에 더 크게 기여한다면 치료반응은 떨어지게 된다. 셋째로 삼출성 연령관련황반변성, 당뇨병반부종 치료에 라니비주맙과 애플리버셉트 사용은 건강보험이 적용된다. 하지만 그 적용기준이 까다로우며, 환자당 14회까지만 인정된다. 장기간 반복치료가 필요한 환자가 대부분인 점을 고려하면 14회 치료 이후에는 치료로 인한 경제적 부담이 가중되는 어려움이 있다. 또한 보험기준 적용이 아예 안되는 환자들은 고가 치료제로 인해 적절한 치료를 포기하는 경우가 발

생할 수 있다. 오프라벨로 사용되는 베바시주맙을 사용하여 치료를 할 수는 있으나, 각 기관의 임상연구심의위원회에서 허가를 받아야 하며, 사용 후 부작용이 생겼을 경우 법적 보호가 되지 않는 사안이 있어 주 치료제로 사용하기에는 아직 부담이 있다.

결론

유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주사요법은 아직 안정성과 치료 한계에 대한 문제가 남아 있다. 하지만 외래나 수술실에서 간단히 시술할 수 있고, 다양한 망막질환에서 효과적으로 시력을 보존하고 개선시킬 수 있기 때문에 향후 임상에 더 적극적으로 사용될 것으로 예상된다. 따라서 주사요법에 대한 적응증이나 임상치료 결과, 합병증 등에 대하여 숙지하고 있어야 할 것이다.

찾아보기말: 유리체강내 주입술; 혈관내피세포성장인자; 라니비주맙; 베바시주맙; 애플리버셉트

ORCID

Seungbum Kang, <http://orcid.org/0000-0002-3632-108X>

REFERENCES

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
2. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-1908.
3. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzsch G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-2548.

4. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Miller KM, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-1077.
5. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372:1193-1203.
6. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119:1399-1411.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 한국인의 시력저하를 유발하는 망막질환에서 최근 가장 많이 쓰이고 있는 치료법인 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주사 요법의 종류, 임상치료 결과 및 안정성, 치료의 한계점에 대해서 기술한 논문이다. 병태생리에서 항혈관내피세포성장인자의 역할을 분석하고 이를 토대로 해당 치료법의 원리를 효과적으로 전달하고 있으며 본문에서는 치료법에서 사용되는 세가지 약제들을 대상으로 한 주요연구들을 정리 및 요약하여 약제들의 효과 및 안정성에 대하여 객관적인 정보를 제공하고 있다. 또한 실제 투여 회수와 같이 결론이 나지 않은 논점에 대하여서는 중립적인 시점에서 다양한 견해들을 소개하고 있다. 이처럼 해당 치료법의 세부적인 요점들을 충실하게 전달하는 한편, 치료법의 현재 한계를 분석하고, 그러한 한계를 바탕으로 앞으로의 연구가 나아가야 할 방향을 제시하여 거시적인 시점에서 본 치료법에 대한 통찰을 가능하게 해 주는 논문이라 할 수 있다.

[정리: 편집위원회]