

만성중심장액맥락망막병증에서 절반 에너지보다 낮은 에너지를 이용한 광역학치료의 효과

오현주 · 장우혁 · 사공민

영남대학교 의과대학 안과학교실

목적: 만성중심장액맥락망막병증에서 합병증 없이 안전하고 효과적인 광역학치료의 강도를 찾고자 하였다.

대상과 방법: 2009년 11월에서 2010년 7월까지 기존 TAP 프로토콜의 50% 에너지를 이용한 광역학치료군 27명 27안(1군)과 2011년 4월에서 2012년 2월까지 25% 에너지를 이용한 광역학치료군 10명 11안(2군)을 대상으로 시술 전후 최대교정시력과 중심황반두께, 재발률, 맥락막과형광의 변화, 합병증을 후향적으로 비교 분석하였다.

결과: 1군에서 최대교정시력(logMAR)은 치료 전 0.33 ± 0.17 에서 치료 6개월째 0.14 ± 0.15 로 유의한 상승을 보였고($p < 0.001$), 2군에서는 0.31 ± 0.38 에서 0.18 ± 0.23 로 상승하였으나 통계적으로 유의하지 않았다($p = 0.050$). 치료 후 6개월까지 1군은 3.7% (27안 중 1안)에서만 재발을 보였으나, 2군은 45.5% (11안 중 5안)에서 치료에 반응하지 않거나 재발을 보였다($p = 0.016$). 치료 후 맥락막과형광이 감소하거나 사라진 경우도 1군에서 100%, 2군에서 54.5%로 유의한 차이를 보였다($p = 0.016$). 두 군 모두에서 심각한 합병증을 보인 경우는 없었다.

결론: 만성중심장액맥락망막병증에서는 50% 에너지를 사용한 광역학치료가 25% 에너지를 사용한 광역학치료보다 재발률이 적으면서 더 유용한 방법으로 생각한다.

〈대한안과학회지 2013;54(7):1046-1053〉

중심장액맥락망막병증은 맥락색소상피층의 병적 변화와 이에 동반된 장액성망막박리를 특징으로 하는 질환이며¹ 비정상적으로 확장되고 울혈된 맥락막모세혈관 및 정맥이 인도사이아닌그린혈관조영술에서 관찰되면서 비정상적인 맥락막혈관의 투과성 증가가 일차적인 병인으로 생각되고 있으나 아직 명확한 기전은 확립된 바 없다.^{2,3}

만성중심장액맥락망막병증은 급성중심장액맥락망막병증 환자와는 달리 일부에서는 광범위한 망막색소상피 위축, 망막하 삼출, 낭포성황반변성, 맥락막신생혈관 등의 여러 합병증⁴⁻⁷을 일으켜 나쁜 시력 예후를 보이므로 치료가 필요한 것으로 알려졌다. 레이저광응고술, 아세타졸라마이드,⁸ 피나스테라이드⁹ 등이 치료에 사용된 바 있으나 최근 맥락막신생혈관의 치료에 효과적인 verteporfin을 이용한 광역학치료(photodynamic therapy, PDT)가 만성중심장액맥락망막병

증의 주 치료로 많이 시행되고 있으며 좋은 시력 예후를 보고하고 있다.¹⁰⁻¹² 중심장액맥락망막병증에서 광역학치료의 원리는 맥락막모세혈관의 일시적인 저관류와 장기적인 맥락막혈관의 리모델링으로 맥락막의 울혈, 과도한 혈관투과성과 혈관의 누출의 감소를 유도하는 것이다.¹³⁻¹⁵ 그러나 기존 프로토콜에 따른 광역학치료는 치료 후 망막색소상피층의 위축, 맥락막모세혈관의 허혈, 이차적인 맥락막신생혈관 등의 합병증이 보고되고 있다.^{13,14} 이를 줄이기 위해 절반에너지를 사용한 광역학치료가 임상적으로 많이 사용되고 있으나¹⁶⁻¹⁸ 여전히 만성중심장액맥락망막병증의 치료에 있어 가장 효과적인 최적 용량은 확립되어 있지 않다. Zhao et al¹⁹은 급성중심장액맥락망막병증 환자를 대상으로 TAP (Treatment of AMD with Photodynamic therapy) 프로토콜²⁰에서 적용한 에너지의 30%를 이용한 광역학치료를 시행하여 긍정적인 결과를 보여주었지만, 만성중심장액맥락망막병증에서의 적정한 에너지 용량에 대해서는 보고된 자료가 드물다.

그러므로 본 연구에서는 만성중심장액맥락망막병증 환자를 대상으로 TAP 프로토콜²⁰에 기초한 에너지의 절반(50%)을 이용한 광역학치료와 25% 에너지를 이용한 광역학치료를 시행하여 두 군의 최대교정시력변화와 빛간섭단층촬영검사상 중심황반두께 변화, 맥락막과형광의 변화, 재

■ Received: 2012. 11. 10. ■ Revised: 2013. 2. 10.

■ Accepted: 2013. 4. 24.

■ Address reprint requests to Min Sagong, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Medical Center, #170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-703, Korea
Tel: 82-53-620-4191, Fax: 82-53-620-5936
E-mail: msagong@ynu.ac.kr

* This study was presented as a poster at the 108th Annual Meeting of the Korean Ophthalmology Society 2012.

발률의 차이와 합병증 정도를 비교 분석해 보고자 하였다.

대상과 방법

본원에서 만성중심장액맥락망막병증으로 진단받고 광역학치료를 받은 환자 중 시술 후 최소 6개월 이상 경과관찰 가능하였던 환자들을 대상으로 후향적으로 분석하였다. 기존 TAP 프로토콜²¹⁻²³에서 적용한 에너지의 50%를 이용한 광역학치료를 연속적으로 시행했던 2009년 11월에서 2010년 7월까지의 27명 27안의 환자는 1군으로, 25% 에너지의 광역학치료를 연속적으로 시행했던 2011년 4월에서 2012년 2월까지의 10명(11안)의 환자는 2군으로 분류하였다. 광역학치료를 받은 모든 환자에게 치료 방법에 대하여 충분히 설명하고 동의를 받은 후 치료를 시행하였다.

만성중심장액맥락망막병증은 증상이 최소 6개월 이상 지속된 환자로, 안저검사상 황반부의 장액성망막박리 혹은 망막색소상피박리가 관찰되고, 형광안저촬영상 형광누출이 여러 부위에서 관찰되는 경우로 정의하였다. 나이관련황반변성, 혈관무늬병증, -6디옵터 이하의 병적근시, 유전성 황반질환, 포도막염 또는 외상으로 황반에 질환을 일으키는 경우나 당뇨나 망막정맥폐쇄가 동반된 경우, 그리고 이차적으로 맥락막신생혈관이 발생한 경우는 제외하였으며, 레이저광응고술, 유리체강내 주사요법이나 최근 6개월 이내의 안과 수술의 과거력이 있는 경우도 제외하였다.

50% 에너지의 광역학치료는 체표단위면적(m^2)당 6 mg의 verteporfin (Visudyne, Novartis AG, Basel, Switzerland)을 10분간 정맥주사하고, 주사 시작으로부터 15분 후에 689 nm의 다이오드 레이저(Visulas 690S; Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin, California, USA)를 사용하여 600 mW의 절반 값인 300 mW의 세기로 83초간 병변 부위에 조사하였으며 ($25 \text{ J}/\text{cm}^2$, $300 \text{ mW}/\text{cm}^2$, for 83 seconds), 25% 에너지의 광역학치료는 600 mW의 25%인 150 mW의 세기로 83초간 병변 부위에 조사하였다($12.5 \text{ J}/\text{cm}^2$, $150 \text{ mW}/\text{cm}^2$, for 83 seconds). 레이저 조사 범위는 형광안저촬영에서 나타나는 누출점과 망막색소상피박리 부분을 포함하여 인도사이아닌그린혈관조영술에서 관찰되는 맥락막혈관과형광 부위를 모두 포함할 수 있도록 하였으며 치료 후 환자들은 5 일간의 강한 빛을 피하도록 하였다.

모든 환자는 치료 전과 치료 후 3개월까지는 매달, 이후에는 3개월마다 경과관찰하도록 하였고, 재발을 보이는 경우는 지속적으로 매달 경과관찰하였다. 방문 시마다 최대교정시력, 세극등현미경검사, 안저검사, 빛간섭단층촬영(Stratus-OCT, version 4.0.2, Optical coherence tomography, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA)을 시행하였다. 형

광안저촬영 및 인도사이아닌그린혈관조영술은 치료 전과 치료 후 3개월째, 재발한 경우에 시행하였다. 1군 중에서 5명은 치료 후 3개월째 형광안저촬영 및 인도사이아닌그린혈관조영술 촬영을 거부하여 22안에서만 시행하였고, 2군에서는 모든 환자에서 시행하였다. 광역학치료 후 효과를 위해 빛간섭단층촬영에서 망막하액 및 망막색소상피박리의 변화와 중심황반두께 변화를 분석하였고 인도사이아닌그린혈관조영술에서 나타나는 맥락막과형광의 감소 정도를 지속된 경우와 줄어든 경우, 사라진 경우로 나누어 분석하였다. 재발한 경우 환자와 상의 하에 광역학치료 또는 유리체강내 혈관생성억제인자 주입술을 시행하였다. 광역학치료 후 인도사이아닌그린혈관조영술에서 나타나는 맥락막혈관의 허혈 정도를 분석하기 위해 Michels et al¹⁸이 제시한 분류를 사용하여 Grade 0에서 Grade 4까지 구분하였다. Grade 0은 초기와 후기 인도사이아닌그린혈관조영술 모두에서 맥락막모세혈관 충만장애가 나타나지 않는 경우, Grade 1은 초기에는 맥락막모세혈관충만장애가 나타나지 않으나 후기에는 이로 인한 명백한 저형광이 나타나는 경우, Grade 2는 초기부터 맥락막모세혈관에 중등도 충만장애가 나타나는 경우, Grade 3는 초기부터 맥락막모세혈관의 심한 충만장애가 나타나는 경우, Grade 4는 초기부터 큰 직경을 가진 맥락막혈관의 충만장애를 포함하는 경우로 하였다.

통계 분석을 위해서는 PASW version 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 두 군간의 초진 시 자료를 비교하기 위해서 Mann-Whitney *U* test를, 각 에너지의 광역학치료 후 효과를 평가하기 위해 최대교정시력과 중심황반두께 변화를 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 분석하였고, Fisher's exact 검정을 이용하여 재발률 차이를 비교하였으며, 두 군 간의 최대교정시력과 중심황반두께 변화량 비교를 위해 Mann-Whitney *U* test를 이용하였다. *p*값이 0.05보다 작은 경우 통계적으로 유의한 것으로 정하였다.

결 과

1 군은 27명 27안으로 남자가 22명(81%) 22안, 여자가 5명(19%) 5안이었고 2군은 10명 11안으로 남자가 6명(63.6%) 7안, 여자가 4명(36.4%) 4안이었으며 평균 연령은 1군이 47.5 ± 7.7 세(범위, 36-65세), 2군이 51.18 ± 8.13 세(범위, 33-65세)였다. 환자들의 이환 기간은 환자가 증상을 느낀 시점에서부터 광역학치료를 시작하기까지의 기간으로 하였으며 평균 이환 기간은 1군은 11.7 ± 8.3 개월(범위, 6-46개월), 2군은 17.27 ± 19.74 개월(범위,

Table 1. Demographic characteristics in each group

Groups	50% PDT*	25% PDT†	p-value‡
Baseline characteristics			
Participants (eyes)	27	11	
Sex (M : F)	22:5	7:4	
Age (years)	47.5 ± 7.7	51.18 ± 8.13	0.116‡
Duration of symptoms (months)	11.7 ± 8.3	17.27 ± 19.74	0.169‡
BCVA (log MAR)	0.33 ± 0.17	0.31 ± 0.38	0.124‡
CMT (μm)	352.89 ± 82.55	350.18 ± 102.90	0.975‡

Values are presented as mean ± SD (range) or n.

BCVA = best corrected visual acuity in logarithm of the minimum angle of resolution; CMT = central macular thickness.

*Photodynamic therapy with 25 J/cm²; †Photodynamic therapy with 12.5 J/cm²; ‡Between-group comparison was evaluated by Mann-Whitney U test.

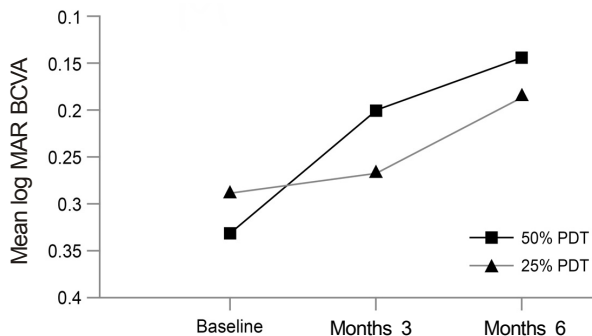


Figure 1. Graph showing the serial changes in mean BCVA (best-corrected visual acuity) of patients in the 50% PDT group and in the 25% PDT group. While 50% PDT group showed significant visual improvement at month 3 and month 6 after treatment, 25% PDT group showed no significant visual improvement. And there was no significant difference in mean change of BCVA at every follow-up period between two groups.

6-48개월)로 두 군간의 평균 연령과 이환기간은 유의한 차이가 없었다. 치료 전 최대교정시력은 1군이 0.33 ± 0.17, 2군이 0.31 ± 0.38이었고, 중심황반두께는 1군에서 352.89 ± 82.55, 2군에서 350.18 ± 102.90으로 나타나 치료 전 최대교정시력과 중심황반두께는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

최대교정시력(logMAR)은 1군에서 치료 전 0.33 ± 0.17에서 치료 3개월 후에 0.20 ± 0.13, 6개월 후에는 0.14 ± 0.15로 상승되었으며, 2군에서는 치료 전 0.31 ± 0.38에서 치료 3개월 후에는 0.27 ± 0.31, 6개월 후에는 0.18 ± 0.23으로 상승되었다. 1군에서는 치료 전의 시력과 비교하여 치료 후 3개월과 6개월의 시력이 모두 통계적으로 유의하게 상승하였으나($p=0.001$, $p<0.001$), 2군에서는 2안에 치료에 반응이 없었고 3안에서는 치료 후 3개월째 재발하여 치료 전 시력과 비교하여 치료 후 3개월과 6개월의 평균 시력상승 정도가 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.333$,

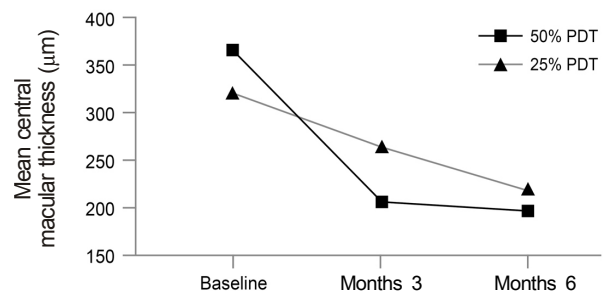


Figure 2. Graph showing the serial changes in mean CMT (central macular thickness) in the 50% PDT group and in the 25% PDT group. 25% PDT group showed no significant decrease in CMT at month 3 after treatment but had significance at month 6. Meanwhile, 50% PDT group showed significance at every follow-up period. There was no significant difference in mean change of CMT at every follow-up period between two groups.

$p=0.050$). 두 군간의 비교에서 치료 전과 비교하여 치료 3개월째 1군은 1.3 ± 1.6줄, 2군은 0.4 ± 2.4줄로 시력 상승을 보였고, 치료 후 6개월째에는 1군은 1.9 ± 1.8줄, 2군은 1.3 ± 1.9줄의 시력 상승을 보였으나 두 군간의 시력 상승 정도는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.568$, $p=0.446$) (Fig. 1).

중심황반두께(μm)는 1군의 경우 치료 전 352.89 ± 82.55에서, 치료 3개월과 6개월 후 205.96 ± 38.51, 198.14 ± 29.43으로 유의하게 감소하였으나($p<0.001$, $p<0.001$), 2군에서는 2안이 치료에 반응이 없었고 3안이 치료 후 3개월째 재발하면서 치료 전 350.18 ± 102.90에서 치료 3개월 후 244.54 ± 113.87으로 감소를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.016$). 그러나 재치료를 시행한 후인 첫 치료 후 6개월째에는 중심황반두께가 208.73 ± 82.14로 유의한 감소를 보였다($p=0.003$). 두 군간의 중심황반두께 감소 비교에서는 치료 전과 비교하여 1군은 치료

Table 2. Clinical data in patients with CSC treated by using 25% energy PDT

No	Sex/ Age	Duration of symptom (month)	Follow up (month)	BCVA (log MAR)			Optical coherence tomography			Recurrence	Leak in ICGA at 3 months	Cx	Retreatment
				Base- line	3 months	6 months	Base- line	3 months	6 months				
1	F/54	6	6	0.09	0.04	0	SRF	No SRF	No SRF	No response	Persistent	No	50% PDT
2	M/53	6	6	0	0.04	0.15	SRF	SRF	No SRF	Yes	Persistent	No	50% PDT
3	F/59	5	10	0.69	0.52	0.39	SRF	No SRF	No SRF	No	Disappeared	No	
4	M/61	6	12	1.09	0.82	0.69	SRF	No SRF	No SRF	No	Disappeared	No	
5	M/54	48	12	0.15	0.69	0.22	SRF	No SRF	No SRF	No	Disappeared	No	
6	M/54	48	12	0.15	0.04	0.04	SRF	SRF	No SRF	Yes	Persistent	No	50% PDT
7	F/45	4	9	0	0	0	SRF	No SRF	No SRF	No	Reduced	No	
8	M/33	10	16	0.09	0	0	SRF	SRF	SRF + PED	Yes	Reduced and Newly developed	No	Intravitreal bevacizumab
9	M/44	6	6	0.09	0.30	0.1	SRF	No SRF	No SRF	No response	Persistent	No	50% PDT
10	F/58	6	6	0.82	0.52	0.40	SRF	No SRF	No SRF	No	Reduced	No	
11	M/48	6	6	0.22	0.05	0	SRF	No SRF	No SRF	No	Disappeared	No	

ICGA = indocyanine green angiography; BCVA = best corrected visual acuity; Cx = complication; SRF = subretinal fluid; PED = pigment epithelium detachment.

후 3개월에는 146.9 ± 90.0 , 6개월에는 154.7 ± 90.5 로 감소하였고 2군은 치료에 반응이 없었던 2안과 재발한 3안이 있었지만 재치료함으로써 치료 후 3개월에는 105.63 ± 118.47 , 6개월에는 141.45 ± 90.50 으로 감소하여 두 군 간의 의미있는 차이를 보여주지 못하였다($p=0.247$, $p=0.652$)(Fig. 2)

치료 1개월 후 1군에서는 모두 망막하액과 망막색소상피박리가 소실되었으나 2군 중 2안(18.2%)은 망막하액과 망막색소상피박리가 지속되어 추가로 50% 에너지의 광역학치료를 시행하였다. 재치료 후 1개월째 망막하액과 망막색소상피박리가 소실되었으며 6개월 경과관찰까지 다시 재발을 보이지 않았다. 6개월의 경과관찰기간 동안 1군은 27안 중 1안(3.7%)에서 치료 후 5개월째 망막하액의 재발 소견을 보였으나, 2군에서는 1개월째 치료에 반응을 보이지 않아 재치료를 시행한 2안을 제외하고도 9안 중 3안(33.3%)에서 치료 후 3개월째 재발을 보여 두 군 사이 재발률은 의미있는 차이를 보여주었다($p=0.016$). 초기 광역학치료에 반응이 없었던 2안과 재발한 3안 중 2안에서는 50% 에너지의 광역학치료를 재시행하여 6개월째 모두 기능적, 해부학적 호전을 얻었으나, 초기 누출점과 다른 부위에서 새로운 맥락막과형광을 보이면서 재발한 1안에서는 2차례 유리체강내 혈관생성억제인자 주입술 후에도 첫 치료 후 6개월째 여전히 망막하액이 남아 있었다(Table 2).

치료 전과 치료 후 3개월째 인도사이아닌그린혈관조영술에서 판단한 맥락막과형광은 1군에서는 치료 전에 비하여 22안 중 13안(59.1%)은 사라졌고 9안(40.9%)은 감소하였으며 지속된 환자는 없었다. 과형광이 감소된 9안 중 1안에서 치료 후 5개월째 재발을 보였는데 인도사이아닌그린혈관조영술상 초기 누출점과는 다른 부위에서 맥락막혈관

로부터의 과형광이 관찰되었다. 2군에서는 시술 전에 비하여 맥락막과형광이 11안 중 4안(36.4%)에서는 사라졌으나 3안(27.3%)에서는 감소된 소견을 보였고 4안(36.4%)에서는 지속되었다. 광역학치료에 반응이 없었던 2안과 재발한 3안 중 2안은 초기 누출점에서 다시 맥락막과형광이 증가하면서 지속된 경우였고, 재발한 3안 중 1안은 초기 누출점에서는 과형광 감소를 보였으나 다른 부위에서 새롭게 맥락막과형광이 발생한 경우였다. 맥락막과형광이 감소 또는 사라진 경우는 1군에서 더 많았으며 이는 통계적으로 유의하였다($p=0.016$)(Table 2).

치료 후 3개월째 시행한 인도사이아닌그린혈관조영술에서 1군은 22안 중 2안(9%)에서 Grade 1의 맥락막허혈이 관찰되었으나 2군에서는 관찰되지 않았다. 맥락막허혈이 관찰된 모든 경우에서 시력저하나 대비감도의 저하 등을 보인 경우는 없었다. 두 군 모두에서 맥락막신생혈관이 합병된 경우는 없었다(Table 2).

고 찰

광역학치료는 레이저광응고술에 비해 병변에 선택적으로 작용한다는 것이 장점이나 맥락막 허혈로 인하여 이차적인 망막색소상피의 위축을 초래할 수 있고,²⁴ 일시적인 망막기능의 저하가 있다는 것이 다국소망막전위도 검사를 이용한 연구에서 발표되었으며²⁵⁻²⁷ 광역학치료 후 맥락막신생혈관이 발생한다는 보고도 있다.^{13,14} 실제로 Kim²⁸은 기존 TAP 프로토콜에 따라 광역학치료를 시행한 경우 7.4%에서 맥락막 신생혈관이 생겨 시력이 일시적으로 저하되었다고 하였으며 Song et al²⁹의 연구에서도 11안 중 2

안에서 치료 직후 심한 맥락막허혈로 시력저하가 발생하였고 그 중 1안에서는 치료 전 시력으로 회복되지 못하였다고 하였다. 급성으로 증상이 생겼다가 대개 저절로 호전되는 양상을 보이는 전형적인 중심장액맥락망막병증과는 달리 만성중심장액맥락망막병증은 재발성의 경과를 보이며 최종 시력예후가 불량한 것으로 알려졌다.³⁰⁻³² 또한 다른 항반질환에 비해 병에 이환된 환자들의 나이가 젊고 시력감소의 정도가 적어 치료 후 합병증이 발생하게 되면 환자들이 불편함을 느끼는 정도가 더 커질 수밖에 없다. 그러므로 여러 연구들에서 만성중심장액맥락망막병증 환자를 대상으로 절반에너지를 이용한 광역학치료를 시도해 왔으며 긍정적인 결과를 보여 주었으나,^{16,17,33,34} 가장 효과적이면서 안전한 최적용량이나 프로토콜에 대한 연구는 아직 부족한 상태이다.

최근 광역학치료를 따른 합병증을 최소화하기 위해 절반 에너지보다 더 낮은 에너지를 이용한 광역학치료를의 시도가 이루어져 왔다. Zhao et al¹⁹은 급성중심장액맥락망막병증 환자 8안에서 기존 TAP 프로토콜의 30% 에너지를 이용한 광역학치료를 시행하여 모두에서 망막하액이 사라졌다고 보고하였고, Butler et al³⁵은 만성중심장액맥락망막병증 환자를 대상으로 그 동안 제시된 것보다 최소한의 에너지인 기존 TAP 프로토콜의 약 24% 에너지(12 J/cm², 150 mW/cm², for 80 seconds) 광역학치료를 적용하여 이후 100일간의 경과관찰에서 모두 망막하액이 완전히 소실되었으며 최대 교정시력과 증상의 호전을 보여주었다고 보고하였다. 하지만 이 연구에 포함된 5안 중 2안은 finasteride와 acetazolamide 등을 사용한 치료에 실패한 경우였고 1안은 광역학치료와 스테로이드제제의 복용을 병행한 경우였다. 또한 5안 중 4안은 한번의 광역학치료로 호전을 보였으나 1안의 경우 두번의 광역학치료 후 호전을 보였다고 하였다. 5안 모두에서 기능적, 해부학적 성공을 거두었고 치료가 가능한 최소한의 용량을 제시하였다는 것에 의의가 있으나 연구에 포함된 수가 적었고 경과관찰기간이 짧다는 단점이 있겠다. 한편 Uetani et al³⁶은 만성중심장액맥락망막병증 환자를 대상으로 1/3 용량의 verteporfin을 이용한 광역학치료(16.5 J/cm²)를 시행하였을 때 33%에서만 기능적, 해부학적 성공을 거두었다고 하였다. 본 연구에서는 만성중심장액맥락망막병증 환자를 대상으로 기존 TAP 프로토콜의 25% 에너지(12.5 J/cm², 150 mW/cm², for 83 seconds)를 사용하였을 때 6개월 경과관찰까지 11안 중 6안(54.5%)에서만 망막하액의 소실을 보여 50% 에너지의 광역학치료를 사용했을 때 27안 중 26안(96.3%)에서 망막하액의 소실을 보이는 것과 통계적으로 의미있는 차이를 보였으며, 이는 Uetani et al³⁶이 33% 에너지의 광역학치료를 적용하였을 때와 유

사하였다.

만성중심장액맥락망막병증 환자에서 절반에너지를 이용한 광역학치료를 시행하였을 때 이미 여러 연구들에서 망막하액 소실에 따른 중심황반두께 감소와 함께 유의한 시력상승을 보이는 것으로 보고해 왔다.^{26,37,38} 본 연구에서도 1군의 경우는 치료 3개월째 중심황반두께의 감소와 함께 통계적으로 유의한 시력 상승을 보였으나($p < 0.001$, $p = 0.001$), 2군의 경우 치료에 반응이 없었던 2안과 재발한 3안으로 인해 3개월째 중심황반두께 감소와 시력 상승이 통계적으로 유의하지 않았다($p = 0.333$, $p = 0.016$). 흥미로운 점은 2군에서 재발된 환자들을 대상으로 재치료를 시행하여 치료 후 6개월째 유의한 중심황반두께 감소를 보이게 되더라도($p = 0.003$) 시력 상승은 통계적으로 유의하지 않았다는 점이다($p = 0.050$). 그러므로 초기 치료로 25% 에너지를 이용하여 재발한 후 50% 에너지로 치료한 경우는 처음부터 50% 에너지로 치료한 것에 비해 중심황반두께 감소에서는 비슷한 호전을 보였지만 시력 상승 면에서는 50% 에너지로 처음 치료한 군보다는 효과가 낮음을 알 수 있었다.

Chan et al¹³은 만성중심장액맥락망막병증 환자를 대상으로 기존 TAP 프로토콜에 따라 광역학치료를 시행한 후 1개월째에는 83%에서, 3개월째에는 100%에서 맥락막과형광이 줄어든 것을 보고하면서 광역학치료를 비정상 맥락막혈관이 재구성(remodeling)을 통해 혈액의 흐름이 감소하고 맥락막모세혈관의 누출을 감소시킴으로써 만성중심장액맥락망막병증의 잠재적 재발 위험을 줄인다고 하였다. 본 연구에서도 치료 전과 치료 후 3개월째 인도사이아닌그린 혈관조영술 소견을 비교하였을 때 맥락막과형광이 감소 또는 사라진 경우가 50% 에너지 광역학치료를 시행한 군에서 100% (22/22안)로 나타났으며, 5개월째 재발하였던 1안에서는 초기 누출점과는 다른 부위에 새롭게 발생한 맥락막과형광에 의한 것으로 Chan et al¹³이 기존 TAP 프로토콜에 따라 시행한 경우와 유사한 결과를 보여주고 있다. 또한 이는 25% 에너지로 시행한 경우 맥락막혈관의 과형광이 감소 또는 완전히 사라진 경우(54.5%, 6/11안)보다 통계적으로 유의하게 많았다($p = 0.016$). 맥락막과형광의 감소 또는 사라진 경우가 상대적으로 적었던 25% 에너지의 광역학치료를 받은 군에서는 치료에 반응이 없던 2안과 재발한 3안 중 2안이 감소된 맥락막과형광을 보이던 기존 누출점에서 다시 맥락막과형광이 증가하면서 재발을 보인 경우였다. 이는 치료 후 남아있는 맥락막과형광이 잠재적으로는 중심장액맥락망막병증이 재발할 가능성을 포함하고 있다는 것을 보여준다고 하겠다. 또한 25% 에너지를 이용한 광역학치료를 재발 없이 한번에 치료하기에는 부족한 에너지 양이라고 생각한다. 이러한 결과는 최근 시간영역

빛간섭단층촬영(time domain optical coherence tomography, TD OCT)을 이용해 다양한 용량의 verteporfin을 이용한 광역학치료 후 맥락막두께나 맥락막혈관 단면적 변화를 측정한 Uetani et al³⁶의 연구에서도 확인되었다. 1/2용량의 verteporfin (3 mg/m^2)을 사용하였을 때 치료 부위의 맥락막두께(μm)가 치료 전 387 ± 24 에서 치료 3개월 후 325 ± 25 로 감소하고 굵은 맥락막혈관 단면적($\times 10^3 \mu\text{m}^2$) 역시 75.4 ± 13.9 에서 50.4 ± 9.0 으로 줄어들어 1/3용량의 verteporfin (2 mg/m^2)을 사용하였을 때 맥락막두께가 치료 전 351 ± 17 에서 345 ± 22 로 감소하고 굵은 맥락막혈관 단면적이 72.3 ± 12.6 에서 69.7 ± 12.2 로 줄어든 것보다 통계적으로 유의한 차이를 보고하면서 광역학치료 시 더 높은 용량의 verteporfin을 사용한 경우 맥락막두께 및 굵은 맥락막혈관 단면적 변화가 더 뚜렷하게 나타난다고 하였다.

치료 후 합병증은 25% 에너지 광역학치료를 시행한 군에서는 발생하지 않았으나 50% 에너지 광역학치료를 시행한 군에서 Grade 1의 맥락막허혈이 9% (2/22안) 관찰되었다. 나이관련황반변성에 연관된 맥락막신생혈관에서 광역학치료 후 발생한 맥락막허혈에 대해 Feigl et al³⁹은 치료 직후 시행한 다국소망막전위도 검사를 통해 추체와 간체 감도가 감소한 소견을 보였으나 치료 후 3개월이 지나면서 안정적으로 변화하였다고 하였고, Michels et al¹⁸은 치료 후 3개월 경과 관찰 시에 맥락막허혈을 보이는 사람 중 시력이 2줄 이상 악화된 사람은 없었으며, 정상 맥락막관류의 차이가 초기의 시력 변화와 연관되지 않는다고 하였다. 하지만 TAP study⁴⁰와 VIP study (Verteporfin in Photodynamic therapy)⁴¹에서는 나이관련황반변성 환자에서 광역학치료 후 발생한 급격한 시력저하가 0.7-4.9% 발생하였으며, 그 원인 중 하나가 안저검사상 특이 소견을 동반하지 않는 맥락막허혈이라고 하기도 하였다. 그러나 본 연구에서는 이로 인한 추가적인 시력저하 등 주관적 증상이 발생하지 않았으며, 평균 13.2개월의 경과관찰기간 동안 망막색소상피세포위축 또는 맥락막신생혈관이 발생한 경우가 없어 치료 후 발생한 맥락막 모세혈관의 일시적이고 국소적인 허혈로 생각한다.

본 연구는 후향적 의무기록 분석을 통한 연구였고, 50% 에너지 광역학치료 군에 비해 25% 에너지 광역학치료 군의 수가 11안으로 적었다는 점에서 제한점이 있으며, 스펙트럼 영역 빛간섭단층촬영(spectral domain optical coherence tomography, SD OCT)을 시행하지 못하여 시술 전 후의 맥락막의 두께 변화와 맥락막 혈관의 단면적 변화 등을 조사하지 못한 한계가 있었다. 하지만 만성중심장액맥락망막병증에서 첫 치료로서 기존 TAP 프로토콜의 절반

에너지를 적용한 광역학치료를 시행한 경우와 이보다 낮은 에너지를 시행한 경우를 직접 비교한 국내 첫 연구라는데 의미가 있겠다.

결론적으로 만성중심장액맥락망막병증에서 첫 치료로서 광역학치료를 시행할 때 기존 TAP 프로토콜의 50% 에너지를 사용한 경우 효과적이었으나 25% 에너지에서는 효과가 없었다. 재발률 또한 50% 에너지를 사용한 경우에서 25% 에너지에 비해 적었다. 향후 추가적으로 25%와 50% 에너지 사이에서 합병증 없이 맥락막혈관의 변화를 유도할 수 있는 적합하고 안전한 프로토콜을 찾는 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Klais CM, Ober MD, Ciardella AP, Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy, In: Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson P, eds. 4th ed. London: Elsevier Mosby, 2006.
- 2) Prunte C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;121:26-34.
- 3) Spaide RF, Hall L, Haas A, et al. Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 1996;16:203-13.
- 4) Jalkh AE, Jabbour N, Avila MP, et al. Retinal pigment epithelium decompensation. I. Clinical features and natural course. *Ophthalmology* 1984;91:1544-8.
- 5) Le D, Yannuzzi LA, Spaide RF, et al. Subretinal exudative deposits in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1993;77:349-53.
- 6) Iida T, Yannuzzi LA, Spaide RF, et al. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23:1-7; quiz 137-8.
- 7) Ficker L, Vafidis G, While A, Leaver P. Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1988;72:829-34.
- 8) Pikkil J, Beiran I, Ophir A, Miller B. Acetazolamide for central serous retinopathy. *Ophthalmology* 2002;109:1723-5.
- 9) Forooghian F, Meleth AD, Cukras C, et al. Finasteride for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011;31:766-71.
- 10) Battaglia Parodi M, Da Pozzo S, Ravalico G. Photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23:235-7.
- 11) Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23:752-63.
- 12) Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2003;23:288-98.
- 13) Chan WM, Lam DS, Lai TY, et al. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1453-8.
- 14) Colucciello M. Choroidal neovascularization complicating photodynamic therapy for central serous retinopathy. *Retina* 2006;26:

- 239-42.
- 15) Schlötzer-Schrehardt U, Viestenz A, Naumann GO, et al. Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:748-57.
- 16) Chan WM, Lai TY, Lai RY, et al. Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a prospective study. *Retina* 2008;28:85-93.
- 17) Senturk F, Karacorlu M, Ozdemir H, et al. Microperimetric changes after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2011;151:303-9.e1.
- 18) Michels S, Hansmann F, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U. Influence of treatment parameters on selectivity of verteporfin therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:371-6.
- 19) Zhao MW, Zhou P, Xiao HX, et al. Photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: the safe effective lowest dose of verteporfin. *Retina* 2009;29:1155-61.
- 20) Kaiser PK; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-year results of two randomized clinical trials with an open-label extension: TAP report no. 8. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1132-42.
- 21) Arnold JJ, Blinder KJ, Bressler NM, et al. Acute severe visual acuity decrease after photodynamic therapy with verteporfin: case reports from randomized clinical trials-TAP and VIP report no. 3. *Am J Ophthalmol* 2004;137:683-96.
- 22) Schmidt MH, Reichert KW 2nd, Ozker K, et al. Preclinical evaluation of benzoporphyrin derivative combined with a light-emitting diode array for photodynamic therapy of brain tumors. *Pediatr Neurosurg* 1999;30:225-31.
- 23) Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1161-73.
- 24) Bandello F, Virgili G, Lanzetta P, et al. [ICG angiography and retinal pigment epithelial decompensation (CRSC and epitheliopathy)]. *J Fr Ophthalmol* 2001;24:448-51.
- 25) Lai TY, Chan WM, Lam DS. Transient reduction in retinal function revealed by multifocal electroretinogram after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2004;137:826-33.
- 26) Lai TY, Chan WM, Li H, et al. Safety enhanced photodynamic therapy with half dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy: a short term pilot study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:869-74.
- 27) Tzekov R, Lin T, Zhang KM, et al. Ocular changes after photodynamic therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:377-85.
- 28) Kim M. The result of photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1035-43.
- 29) Song MH, Lee PY, Kim KS, Lee WK. The effect of photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:1048-58.
- 30) Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996;103:2070-9; discussion 2079-80.
- 31) Yannuzzi LA, Shakin JL, Fisher YL, Altomonte MA. Peripheral retinal detachments and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy. *Ophthalmology* 1984;91:1554-72.
- 32) Yannuzzi LA. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:799-845.
- 33) Fujita K, Yuzawa M, Mori R. Retinal sensitivity after photodynamic therapy with half-dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy: short-term results. *Retina* 2011;31:772-8.
- 34) Lim JW, Kang SW, Kim YT, et al. Comparative study of patients with central serous chorioretinopathy undergoing focal laser photocoagulation or photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2011;95:514-7.
- 35) Butler AL, Fung AT, Merkur AB, et al. Very minimal fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Can J Ophthalmol* 2012;47:42-4.
- 36) Uetani R, Ito Y, Oiwa K, et al. Half-dose vs one-third-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 2012;26:640-9.
- 37) Chang MH, Kim SW, Oh JR, et al. Photodynamic therapy with verteporfin using half fluence for chronic central serous chorioretinopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1326-33.
- 38) Chan WM, Lai TY, Lai RY, et al. Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2008;115:1756-65.
- 39) Feigl B, Brown B, Lovie-Kitchin J, Lee L. Dynamics of retinal function after multiple photodynamic therapies in age-related macular degeneration: a report of cases. *Doc Ophthalmol* 2005;111:135-48.
- 40) Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-45.
- 41) Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131:541-60.

=ABSTRACT=

Comparison of Very Low Fluence and Low Fluence Photodynamic Therapy in Chronic Central Serous Chorioretinopathy

Hyun Ju Oh, MD, Woohyok Chang, MD, PhD, Min Sagong, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: To investigate the safe, effective light dose for photodynamic therapy (PDT) in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy (CSC).

Methods: Thirty-eight eyes of 37 patients with chronic CSC were recruited for this study. From November 2009 to July 2010 and from April 2011 to February 2012, PDT was performed using 50% and 25% of the full light dose in 27 eyes of 27 patients (group I) and 11 eyes of 10 patients (group II), respectively. The minimum follow-up period was 6 months. Mean change in best corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness, hyperpermeability change from abnormal choriocapillaris, success rate, recurrence rate, and complications were analyzed.

Results: Group I showed that BCVA (log MAR) improved significantly from 0.33 ± 0.17 to 0.14 ± 0.15 at 6 months ($p < 0.001$). However, there was no significant improvement of BCVA ($p = 0.050$) in group II. One eye out of 27 eyes (3.7%) in group I and 5 eyes out of 11 eyes (45.5%) in group II showed recurrence at the 6-month follow-up ($p = 0.016$). After initial PDT, hyperpermeability from abnormal choriocapillaris reduced or disappeared at 95.5% in group I and 54.5% in group II at month 3 ($p = 0.016$). No patient in either group experienced severe adverse events.

Conclusions: PDT performed with 50% of the full light dose appears to be a more useful method in the treatment of chronic CSC, with less frequent recurrence, than PDT using 25% of the full light dose.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(7):1046-1053

Key Words: Central serous chorioretinopathy, Photodynamic therapy, Very low fluence

Address reprint requests to **Min Sagong, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Yeungnam University Medical Center

#170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-703, Korea

Tel: 82-53-620-4191, Fax: 82-53-620-5936, E-mail: msagong@ynu.ac.kr