

맥락막혈관신생에서 광역학요법 후 맥락막 관류의 변화

이 화 · 김성우 · 허 결

고려대학교 의과대학 안과학교실

목적: 근시와 나이관련황반변성의 맥락막혈관신생에서 광역학요법 시행 후 정상 맥락막 관류의 변화 발생 여부와 관련 인자를 인도사이아닌그린혈관조영술을 통해 확인하고자 하였다.

대상과 방법: 근시로 인한 맥락막혈관신생(1군)은 8안(7명) 이었고, 나이관련황반변성에서 발생한 맥락막혈관신생(2군)은 30안(29명)이었다. 치료 1주 전과 3개월 후에 시행한 인도사이아닌그린혈관조영술의 초기와 후기의 저형광 정도를 5등급으로 나누어 맥락막혈관저관류의 존재와 변화 여부를 확인하였다.

결과: 1군에서는 광역학요법 시행 전후 맥락막 저관류가 모두 없었으나 2군에서는 30안중 10안(33.3%)이 진행하여 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.002$). 그러나 근시의 맥락막혈관신생에서는 얇은 맥락막 모세혈관과 망막색소상피-브루크 막 복합체 때문에 저관류 확인이 어려운 제한점이 있었다. 2군에서 치료 전 맥락막 저관류가 존재 시 진행할 확률이 높아지는 경향을 보였다($p=0.001$).

결론: 나이관련황반변성에 의한 맥락막혈관신생에서 광역학요법 전에 정상 맥락막 저관류의 존재가 치료 후 저관류가 진행할 확률이 높아지는 것과 관련이 있을 것으로 생각된다.

(대한안과학회지 2009;50(1):69-77)

광역학요법은 나이관련황반변성과 근시에서 발생하는 맥락막혈관신생에 대한 치료로 시행된다.^{1,2} 정맥으로 주입된 광과민성 물질인 verteporfin이 혈관 내피세포의 저밀도 지질단백 수용체에 결합하고 조사된 빛에 의해 활성화되면서 활성산소와 자유 유리가 발생한다. 이들에 의한 직접적 내피 세포 손상으로 손상부위에서 삼출물이 생기게 되고 혈관 기저막이 노출되어 혈소판이 응집되고, 분비된 혈관활성 매개체에 의한 혈관 수축과 함께 혈전이 형성되어 혈관 폐쇄가 발생하는 것이다.³⁻⁵ 빠르게 증식하는 병리적인 신생혈관에서 저밀도지질단백수용체 발현이 증가하므로 수용체와 복합체를 형성한 verteporfin의 농도가 신생혈관에서 증가하는 원리에 의하여 선택적으로 맥락막신생혈관을 폐쇄시킬 수 있다.⁶⁻⁸ 그러나 몇 가지 실험적 연구에서 광역학요법 이후 정상 맥락막 혈관의 폐쇄가 발생함이 보고되었고^{3,9} 임상적으로 나타난 맥락막 허혈과 경색도 보고된 바 있다.^{10,11}

이러한 맥락막 혈관의 변화를 파악하기 위해 기존의 형광안저혈관조영보다 인도사이아닌그린혈관조영술이 더욱

유용한데 이는 혈관 내로 주입된 인도사이아닌그린의 98%가 혈장 단백질과 결합하여 정상적인 맥락막 혈관 밖으로 유출되지 않고 혈관 내에만 남아있게 되어 맥락막신생혈관과 정상 맥락막 혈관구조를 포함하는 망막하 혈관구조물의 뚜렷한 영상화를 제공하는 장점이 있기 때문이다.¹²⁻¹⁵ 또한 형광안저혈관조영에서는 신생혈관의 빠른 누출과 정상 맥락막모세혈관의 누출에 따른 과형광으로 맥락막혈관신생의 경계를 파악하기 어려운 경우가 많으나 인도사이아닌그린색소는 누출이 적으므로 그 경계를 파악하기 쉽고, 전형 맥락막혈관 신생 뿐만 아니라 잠복 맥락막혈관신생을 확인하는데 특히 유용하다.¹⁶ 이와 더불어 인도사이아닌그린혈관조영술의 초기와 후기에서 나타난 저형광을 통해 광역학요법 후 발생하는 치료 영역의 맥락막혈관신생의 급성 폐쇄와 정상 맥락막 혈관의 폐쇄를 확인 할 수 있다.¹⁷

이에 저자들은 광역학요법 후 정상 맥락막의 저관류가 발생 하는지, 이와 연관된 요인들은 어떤 것이 있는지 그리고 나이관련황반변성과 근시에 의한 맥락막혈관신생에서 맥락막 저관류의 발생에 차이가 있는지를 알아보고자 하였다.

■ 접 수 일: 2008년 1월 14일 ■ 심사통과일: 2008년 10월 21일

■ 통 신 저 자: 허 결

서울시 구로구 구로동길 97
고려대학교 구로병원 안과
Tel: 02-2626-1260, Fax: 02-857-8580
E-mail: dumky@unitel.co.kr

* 본 논문의 요지는 2007년 대한안과학회 제97회 춘계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

대상과 방법

2005년 8월부터 2007년 6월 사이에 고려대학교 구로병원에서 광역학요법을 시행 받은 61안(57명) 중에서 3개월 후 인도사이아닌그린혈관조영술의 시행과 지속적 경과 관찰이 가능하였던 38안(36명)을 대상으로 하였다. 이중 근시

로 인한 맥락막혈관신생(1군)은 8안(7명)이었고, 나이관련 황반변성에서 발생한 맥락막혈관신생(2군)은 30안(29명)이었다.

광역학요법은 인도사이아닌그린혈관조영술 소견을 바탕으로 시행하였으며, 형광안저촬영에서 파악된 치료 대상 병변 부위 중 가장 긴 길이(greatest linear dimension, GLD)를 측정하고, 카메라 렌즈배율을 고려하여 안저 상에서의 실제 병변 크기를 구한 후, 병변의 양쪽 가장자리에서 500 μm 넘는 부위도 포함하기 위하여 실제 병변 크기에 1,000 μm 를 더한 수치를 레이저의 반점 크기로 결정하였다. 환자의 키와 몸무게를 구하여 체표면적을 계산하고 1 m^2 체표면적당 6 mg의 verteporfin (Visudyne[®]; Novartis SA, Rueil Malmaison, France)을 희석용 5% 포도당과 섞어 30 ml로 만든 다음 3 ml/min의 속도로 10분간 정맥주사하였다. Opal Photoactivator (Coherent, USA)를 이용하여, 689 μm 파장의 비온열 다이오드 레이저를 600 mW/cm^2 세기로 verteporfin 주사 시작 15분 뒤에 83초간 조사하였다(50 J/cm^2). 맥락막혈관의 저관류의 변화 여부는 치료 전 1주와 치료 후 3개월에 시행한 인도사이아닌그린혈관조영술의 초기와 후기의 저형광 정도를 5등급으로 나누어 두 명의 검사자에 의해 분석하고 이를 비교하여 상호보완 하였다. 이는 Michels et al¹⁸ 등이 제시한 대로 인도사이아닌그린혈관조영술의 초기와 후기에 나타난 맥락막저형광을 0~IV 단계로 나누어 분석한 것으로 Grade 0은 초기와 후기 모두에 변화가 없는 것이고, Grade I은 초기에는 유의한 맥락막 저관류가 없으나 후기에 원형의 저형광

을 보인 것이고, 초기에 중등도 비관류를 보인 것은 Grade II, 유의한 비관류를 보인 것을 III로, 더 큰 맥락막 혈관의 비관류를 보이는 것을 Grade IV로 정의하였다. 그리고 최대교정시력, 광역학요법 시행 횟수, 레이저 반점 크기(μm), 맥락막혈관신생의 아형, 빛간섭단층촬영기(Optical coherence tomography)로 측정한 중심황반두께(μm) 등을 의무기록을 통하여 후향적으로 조사하였다.

통계 분석은 SPSS (version 12.0; SPSS, Chicago, IL)를 사용하였으며, p -value가 0.05 이하를 통계학적으로 유의하다고 하였다.

결 과

환자들의 평균연령은 1군에서 41.3 \pm 16.3세(26~65세), 2군에서는 65.5 \pm 8.5세(55세~80세)로 유의한 차이를 보였으며($p=0.001$), 성별의 차이는 없었다(Table 1). 광역학요법 전 평균 log MAR 최대교정시력은 1군과 2군에서 각각 0.71 \pm 0.41, 0.77 \pm 0.43이었고($p=0.750$) 치료 3개월 후에 각각 0.87 \pm 0.60, 0.70 \pm 0.43으로 두 군간에 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.263$). 치료 전 중심황반두께는 1군과 2군에서 각각 234.8 \pm 70.7 μm , 241.3 \pm 77.7 μm 이었으며($p=0.483$) 치료 3개월 후 233.1 \pm 74.3 μm , 193.1 \pm 61.8 μm 로($p=0.124$)으로 두 군간 유의한 차이는 없었다. 광역학요법 치료 횟수는 1군은 1.63회였고 2군은 2.0회($p=0.534$)였으며 레이저 반점 크기는 각각 3268.3 \pm 1330.8 μm , 5080.9 \pm 1860.6 μm 였다($p=0.271$)(Table 2).

Table 1. Patient Characteristics

Mean \pm standard deviation

	Group 1 (Myopic CNV [*])	Group 2 (AMD [†])	p value
Number of eyes	8	30	—
Mean Age (year)	41.3 \pm 16.3	65.5 \pm 8.5	0.001
Male/Female	4/4	18/12	0.849
OD [‡] /OS [§]	4/4	12/18	0.849

Mann-Whitney U t -test; ^{*} CNV=Choroidal neovascularization; [†] AMD=age-related macular degeneration; [‡] OD=right eye; [§] OS=left eye.

Table 2. Visual acuity (log MAR) & Central macular thickness (μm) measured by OCT^{*}

	Group 1 (Myopic CNV [†])	Group 2 (AMD [‡])	p value
Number of PDT [§] (times)	1.63	2.00	0.534
Pre Visual acuity (log MAR)	0.71 \pm 0.41	0.77 \pm 0.43	0.750
Post Visual acuity (log MAR)	0.87 \pm 0.60	0.70 \pm 0.43	0.263
Pre Macular thickness on OCT [*] (μm)	234.8 \pm 70.7	241.3 \pm 77.7	0.483
Post Macular thickness on OCT [*] (μm)	233.1 \pm 74.3	193.1 \pm 61.8	0.124
Spot size (μm)	3268.3 \pm 1330.8	5080.9 \pm 1860.6	0.271

Mean \pm standard deviation; Mann-Whitney U t -test; ^{*} OCT=optical coherence tomography; [†] CNV=Choroidal neovascularization; [‡] AMD=age-related macular degeneration; [§] PDT=photodynamic therapy.

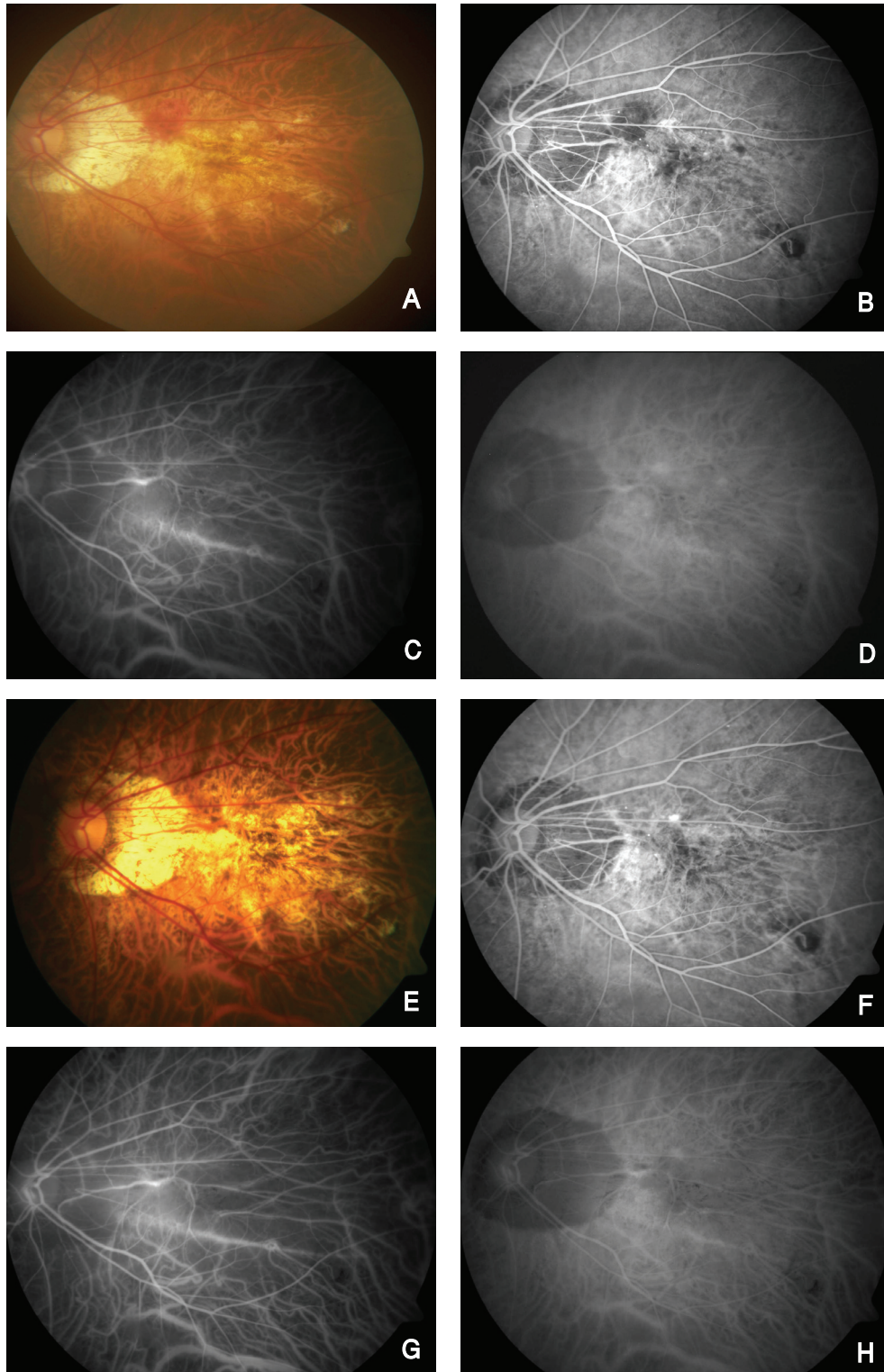


Figure 1. (A) Fundus photograph shows choroidal neovascularization and myopic conus. (B) Blocked fluorescence on fluorescein angiograph (FA) before photodynamic therapy (PDT) due to hemorrhage on choroidal neovascular component. (C) Choroidal neovascularization was identified on early Indocyanine green angiography (ICGA) before PDT. (D) Before PDT, there was no remarkable hypofluorescence on late ICGA. (E),(F) There was no change on fundus photograph and photograph of FA 3 months after PDT. (G) There was no significant change on early ICGA 3 months after PDT. (H) There was no significant decrease of fluorescence on late ICGA 3 months after PDT.

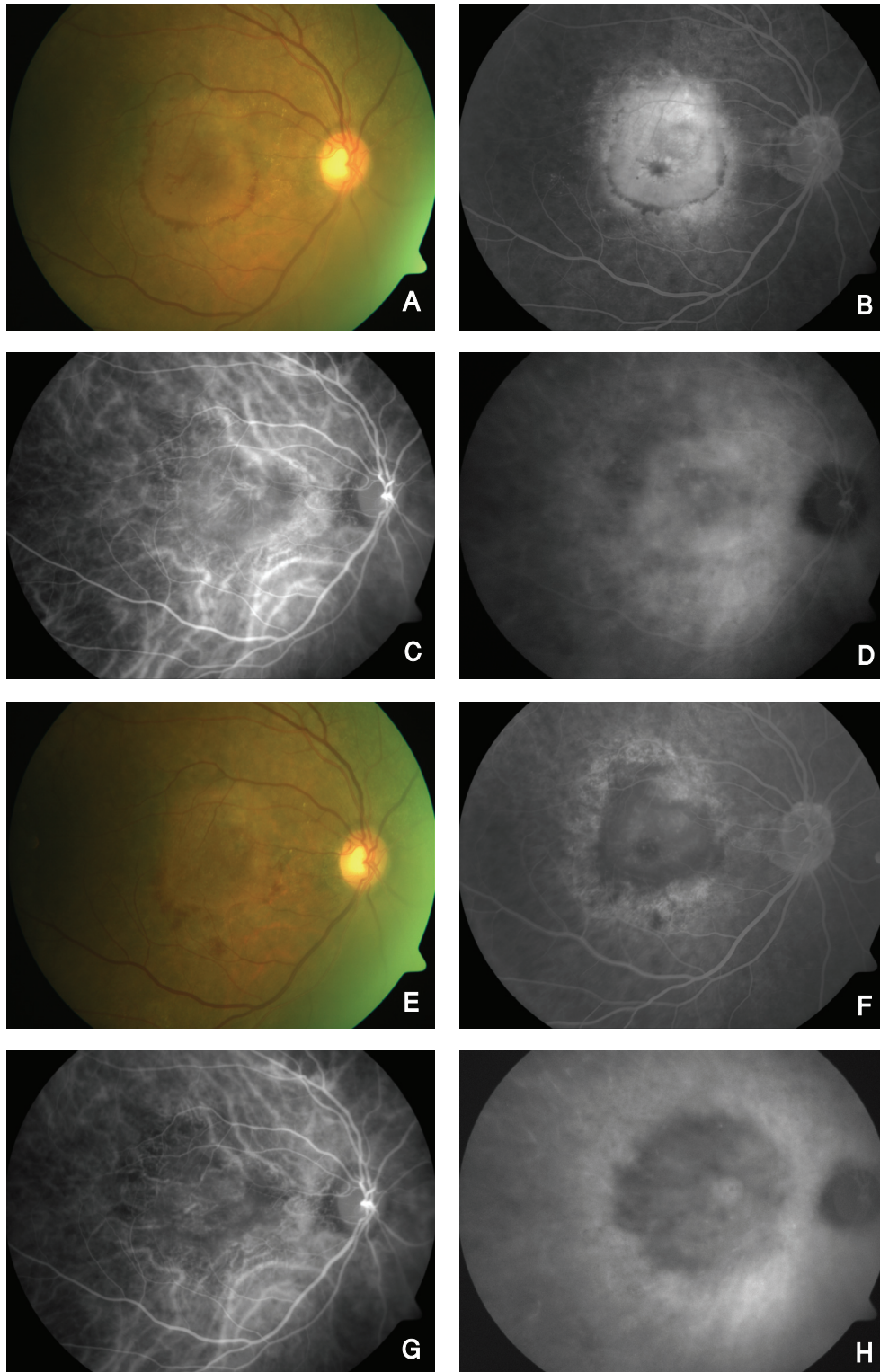


Figure 2. (A) Fundus photograph shows classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. (B) large classic choroidal neovascular component shows early hyperfluorescence on FA before PDT. (C) Choroidal neovascularization was identified on early ICGA before PDT. (D) Before PDT, there was no remarkable hypofluorescence on late ICGA. (E) Fundus photograph 3 months after PDT. (F) Early hyperfluorescence disappeared on FA 3 months after PDT. (G) Early ICGA 3 months after PDT shows evident hypofluorescence. (H) Intensive hypofluorescence characterized by absence of choroidal perfusion markedly increased in size and intensity on late ICGA 3 months after PDT.

광역학요법 시행 전에 맥락막모세혈관 저관류는 근시의 맥락막혈관신생에서는 없었으며(Fig. 1) 나이관련 황반변성군에서 발생한 맥락막혈관신생에서는 30안중 8안에서(26.7%) 저관류를 보였다(Fig. 2).

광역학요법 시행 후 근시의 맥락막혈관신생 환자군에서는 시행 전과 마찬가지로 맥락막 저관류가 없었으나, 근시의 맥락막혈관신생의 특징적 구조인 매우 얇은 맥락막 모세혈관과 망막색소상피-브루크 막 복합체 때문에 인도사이아닌그린혈관조영술상 저형광이 잘 나타나지 않아 저관류를 확인하기 어려운 한계가 있다.

나이관련황반변성에서는 30안 중 10안(33.3%)이 진행하였으며 이는 통계학적으로 유의한 차이를 보였고($p=0.002$) 시행 전에 저관류를 보인 8안중 7안이 포함되었다(87.5%).

나이관련황반변성 맥락막혈관신생 환자 중 맥락막 저관류로 진행하지 않은 20안(A군)과 진행한 10안(B군)을 세부 분류하여 다시 비교하였다(Table 3). 평균 광역학요법 시행 횟수는 각각 1.6회, 1.8회 였다. 맥락막 저관류로 진행한 10안 모두 1차 치료에서 저관류의 한 단계 증가를 보였으며 이후 치료에도 변화는 없었다(Table 4). 레이저 반점 크기는 A군에서 $5139.6 \pm 2036.7 \mu\text{m}$, B군에서는 $4967.1 \pm 1511.6 \mu\text{m}$ 로($p=0.528$) 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 치료 전후의 평균 log MAR 최대교정시력은 A군에서는 치료 전 0.73 ± 0.40 , 치료 후 0.71 ± 0.46 ($p=0.683$), B군에서는 치료 전 0.83 ± 0.51 , 치료 후 0.68 ± 0.40 ($p=0.370$)였으며 각 군간의 치료 전과 후를 각각 비교한 것도($p=0.561, 0.579$) 유의한 차이를 보이지 않았다. 중심황반두께(μm)는 A군에서는 치료 전 219.4 ± 52.2 ,

치료 후 186.1 ± 46.3 ($p=0.082$), B군에서는 치료 전 256.1 ± 98.6 , 치료 후 204.8 ± 81.7 ($p=0.195$)였으며 각 군간의 치료 전과 후를 각각 비교하여도($p=0.814, 0.593$) 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 5). 치료전에 저관류를 보인 경우는 A군에서는 20안 중 1안, B군은 10안 중 7안으로서 치료 전 맥락막 저관류가 존재 시 진행할 확률이 높아지는 경향을 보였다($p=0.001$)(Table 6).

인도사이아닌그린혈관조영의 초기와 후기에서 저형광으로 나타난 맥락막 저관류의 영역과 그 주변의 맥락막의 혈관을 살펴보았을 때 심부의 큰 혈관의 형광은 그대로 유지되면서 작은 혈관들의 형광이 감소하였다. 나이관련황반변성 맥락막혈관신생 환자 중 광역학요법 시행 후 맥락막 저관류로의 진행을 인도사이아닌그린혈관조영 상의 저형광으로 확인한 10안 중 2안에서 형광안저혈관조영 상 초기에서 저형광을 보였으나 후기에는 저형광을 보이지 않았다.

고 찰

광역학요법 후 정상 맥락막에 가해진 손상을 확인 할 수 있는 방법은 크게 세가지로 인도사이아닌그린혈관조영상 초기와 후기에 나타나는 지속적인 저형광 정도를 확인 하는 것,^{19,20} 조직학적 검사를 통해 맥락막 모세혈관 내 혈전 형성을 확인하는 것,²¹ 그리고 면역조직화학염색으로 혈관 내피세포성장인자의 발현이 증가됨을 확인하는 것²² 등이 있다. 본 연구에서는 인도사이아닌그린혈관조영을 이용하여 광역학요법 후에 저형광의 발생 여부를 보고 정상 맥락막에 저관류가 발생하는지를 확인하였다.

Table 3. Sub-group Characteristics in AMD*

Mean±standard deviation

	Group A (No change)	Group B (Progression of hypoperfusion)	p value
Number of eyes	20	10	—
Mean Age (years)	66.2±8.2	64.5±8.5	0.715
Male/Female	10/10	8/2	0.581
OD†/OS‡	8/12	4/6	0.263

Mann-Whitney U t-test; * AMD=age-related macular degeneration; † OD=right eye; ‡ OS=left eye.

Table 4. Distribution of No. of PDT* in AMD†

Subgroup Number of PDT*	Group A (No change)	Group B (Progression of hypoperfusion)	Total
1	11 (55.0%)	5 (50.0%)	16
2	8 (40.0%)	2 (20.0%)	10
3	0 (0%)	3 (30.0%)	3
4	1 (5.0%)	0 (0%)	1

* PDT=photodynamic therapy; † AMD=age-related macular degeneration.

Table 5. Visual acuity (log MAR) & Central macular thickness (μm) measured by OCT* in AMD[†] Mean \pm standard deviation

	Group A (No change)	Group B (Progression of hypoperfusion)	p value
Pre Visual acuity (log MAR)	0.73 \pm 0.40	0.83 \pm 0.51	0.561
Post Visual acuity (log MAR)	0.71 \pm 0.46	0.68 \pm 0.40	0.579
Pre Macular thickness on OCT* (μm)	219.4 \pm 52.2	256.1 \pm 98.6	0.814
Post Macular thickness on OCT* (μm)	186.1 \pm 46.3	204.8 \pm 81.7	0.593

Mann-Whitney U t-test; * OCT=optical coherence tomography; [†] AMD=age-related macular degeneration

Table 6. Changes in choroidal perfusion Pre-PDT* in AMD[†] CNV[‡]

	Group A (No change)	Group B (Progression of hypoperfusion)	p value
Pre-PDT* normal perfusion (eyes)	19	3	0.001
Pre-PDT* Hypoperfusion (eyes)	1	7	

Fisher's Exact test; * PDT=photodynamic therapy; [†] AMD=Age-related macular degeneration; [‡] CNV=Choroidal neovascularization

광역학요법은 감각신경망막에는 영향을 주지 않고 선택적으로 맥락막혈관신생의 비온열적 폐쇄를 일으키는 것으로 알려져 있으나,²³ 실험적으로 정상 망막과 맥락막에서 표준적인 방법의 광역학요법 1주 후 정상 맥락막 모세혈관의 폐쇄가 조직학적으로 확인되었다.^{24,25} 또한 임상적으로도 Kalis et al¹⁰은 표준적인 광역학요법을 시행 받은 나이관련황반변성 환자의 8안에서 시력저하와 동반된 인도사이아닌그린혈관조영상 저형광으로 확인되는 맥락막 경색(choroidal infarction)을 보고하였고, Isola et al¹¹도 광역학요법 후, 레이저 조사 범위의 맥락막혈관신생의 급성 폐쇄와 동반하여 허혈성 맥락막병증(ischemic choroidopathy)이 일어나지만 이는 완전히 회복된다고 보고한 바 있다. 이는 맥락막신생혈관만을 목표로 하는 광역학요법의 선택성이 제한적일 수 있음을 나타낸다.

광역학요법 시행 후 신생혈관의 주변부에서부터 중심부로 혈전의 생성이 점차 진행하여 대부분의 환자에서 24시간 이내에 신생혈관의 완전한 폐쇄가 발생한다. 또한 신생혈관 주변의 정상 맥락막 혈관에서도 혈관내피가 손상을 입어 부분적 혈관 폐쇄가 나타날 수 있으며 인도사이아닌그린혈관조영상 후기에 광역학요법 시행부위에 국한된 분명한 경계를 갖는 저형광이 나타난다. 이러한 맥락막 관류의 저하는 1주 후 최대에 도달하였다가 3개월 후 정상 맥락막 모세혈관의 부분적 관류가 관찰되기도 한다.¹⁸ 그러나 Schmidt-Erfurth and Michels²⁴는 60안의 나이관련황반변성의 맥락막혈관신생에서 광역학요법 후 인도사이아닌그린혈관조영술에 나타난 정상 맥락막의 저형광이 치료 3개월 후에 최대에 이르고 2년까지 관찰하여도 회복되지 않음을

보고한 바 있다.

이러한 정상 맥락막 혈관의 폐쇄 기전으로 제시되는 것은 첫째 맥락막의 Sattler's 중간층 안의 긴 혈관의 부분적인 폐쇄가 맥락막의 부분적 관류 지연(segmental delayed filling)을 일으킬 수 있다는 것과, 둘째 치료 후 나타나는 망막 부종에 의해 심부 맥락막 혈관의 상대적 압박과 주변 맥락막 모세혈관의 혈액 관류 감소, 마지막으로 광화학 작용에 의한 손상이 정상 맥락막 혈관으로 확장되고 맥락막 혈관의 혈류 저항을 증가시키는 혈관수축에 의해 혈류가 감소 한다는 것이다.¹¹

또한 광역학요법은 혈관 폐쇄 이외에도 신생혈관형성(angiogenesis)에 영향을 미친다. 맥락막혈관신생과 맥락막모세혈관의 폐쇄는 조직의 저산소증을 유도하고 이는 저산소증유발인자 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α) 유전자의 전사(transcription)를 활성화시켜^{25,26} 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 발현을 증가시킨다.²⁷ 광화학 작용에 의해 생성된 반응산소매개체(reactive oxygen species)도 VEGF를 증가시킨다.²⁸ 광역학요법 시행 후 적출한 안구의 면역조직화학 검사를 통해 VEGF-A 농도가 증가되어 있음이 증명되었다.²²

반면 광역학요법 시행 3일 후에 분리한 맥락막혈관신생에서 혈관내피세포에서 생성되는 가장 강력한 내인성 신생혈관형성 억제인자인 색소상피유래인자(Pigment epithelium derived factor, PEDF)의 감소와^{29,30} VEGF에 의한 내피세포의 이동을 막고 내피세포의 안정성을 증대시키는 또다른 신생혈관형성의 억제인자인 endostatin의 감소가 보고되기도 하였다.³¹

그러나 광역학요법 후, 맥락막혈관신생의 망막상피세포에서는 PEDF가 증가하지만 혈관내피세포와 기질의 PEDF와 endostatin는 감소하며, 정상 맥락막 조직의 혈관내피세포에서는 VEGF와 PEDF는 증가하나 망막색소상피세포에서는 증가하지 않는다.²² 또한 신생혈관형성 억제인자인 PEDF와 endostatin은 혈관내피세포가 단백질가수분해효소를 분비하여 활성화 되므로 혈관내피세포가 정상화되는 정도에 따라 그 농도가 달라질 수 있다. 이처럼 광역학요법 후 신생혈관형성 유발인자와 억제인자의 균형이 깨어져 맥락막혈관신생의 지속과 재발을 유도하여 재치료가 필요한 원인이 되기도 하지만^{32,33} 정상 맥락막혈관의 관류 회복에도 다른 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

반복 치료가 정상 맥락막 모세혈관의 저관류를 증가시키는 위험요인 인지에 대해서는 이견이 존재한다. 광역학요법의 치료횟수와 인도사이아닌그린혈관조영에서 저형광을 보이는 부분의 크기가 연관성을 보였다는 보고가 있지만¹⁷ 이미 혈전 생성으로 혈관이 폐쇄된 부위의 반복적 치료는 광과민성 물질과 산소의 작용 효과가 적으므로²⁰ 이미 폐쇄된 정상 맥락막 혈관에서 저관류가 증가되지 않을 수도 있다.

다른 위험 요인으로 생각해야 할 것은 병변의 크기로, 병변 크기가 커지면 레이저 반점 크기(spot size)도 커지므로 치료 후 저형광의 범위가 더 커질 수 있다.¹⁷ 이러한 병변 크기는 치료 후 시력에도 영향을 미칠 수 있는데, 나이관련 황반변성에 대한 한 연구에서 치료 전 시력과 병변의 크기가 가장 중요한 예후 인자로서 병변 크기가 4 유두 넓이 이상일 때 더 나쁜 예후를 보인다고 하였다.² 또한 인도사이아닌그린혈관조영술에서 확인되는 저형광의 크기도 시력 예후와 연관되어 5 mm² 이하의 영역에서 저형광을 보인 환자들에서만 시력이 안정되거나 호전되었다고 하였다.¹⁷ 그러나 충분한 환자수를 대상으로 하여야 초기 시력과 병변의 크기를 고려한 보정이 가능하고 이를 통해 통계학적 유의성을 계산하여야 이러한 관련성이 의미를 가질 수 있을 것이다.

광역학요법 이후 나타난 정상 맥락막의 관류 저하가 환자의 시력에 미치는 기능적 영향에 대해서 아직 명확히 밝혀진 바는 없다. 그러나 전향적 무작위 임상연구인 TAP (Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic therapy) 연구와 VIP (Verteporfin in Photodynamic therapy) 연구의 2년의 치료 성적 보고에서 광역학요법 후 발생한 급격한 시력저하가 0.7~4.4%로 보고되었고 망막하 출혈, 장애성 망막박리, 안저 검사상 특이 소견을 동반하지 않는 맥락막 비관류가 그 원인이었으며 병변의 구성(lesion composition)에 상관 없이 시행한 시력이 비교적 좋을 경우(20/50 이상) 심각한 시력저하가 발생

할 가능성이 더 높다고 하였다.^{1,2} 광역학요법 시행 후 급성으로 나타난 시력저하는 첫 치료 후에 나타났으며^{1,2} 비가역적 손상인 경우 2년까지도 지속됨이 보고된 바 있다.¹⁷

광역학 치료 후 발생한 맥락막혈관 저관류는 형광안저혈관조영으로도 확인 할 수 있지만, 출혈, 삼출성 병변, 색소 침착이 동반 된 경우는 이를 통과하여 병변을 조영 하기 힘들다. 작은 형광안저혈관조영과는 달리 주위 혈관으로부터 누출이 적으므로 맥락막 혈관 폐쇄의 해당 부위가 초기 뿐 아니라 후기에도 저형광을 보일 수 있어 확인이 더 쉽다. 또한 맥락막의 좀 더 깊은 혈관층을 분석하는데 장점이 있을 것을 것으로 생각된다.

맥락막혈관의 저관류는 맥락막의 Sattler's 중간층 안의 긴 혈관의 부분적인 폐쇄, 치료 후 나타나는 망막 부종에 의해 심부 맥락막 혈관의 상대적 압박과 주변 맥락막 모세혈관의 혈액 관류 감소 및 맥락막 모세혈관 수축에 의해 일어날 수 있으나 본 연구에서는 인도사이아닌그린혈관조영의 저형광 부위를 분석하였을 때 맥락막 심부의 큰 혈관의 형광은 그대로 유지되면서 작은 혈관들의 형광이 감소하였다.

나이관련황반변성 환자 중 9안에서 정상 맥락막혈관의 저관류가 1차 광역학요법 후에 나타났고, 다른 1안에서는 2차 치료 후에 나타났으며 일단 발생한 정상 맥락막혈관의 저관류는 회복되지 않고 유지되었다. 추가로 시행한 광역학요법에서 더 이상의 진행은 없으며 시력저하는 동반되지 않았다.

근시에 의한 맥락막혈관신생은 젊은 사람들에게서 발생하며 감각망막과 망막색소 상피 사이에 존재하고 망막색소 상피-브루크 막 복합체가 얇고, 망막색소상피의 탈색소화와 얇은 맥락막 모세혈관이 특징적이다. 이러한 매우 얇은 맥락막 모세혈관과 망막색소상피-브루크 막 복합체 때문에 인도사이아닌그린혈관조영술상 저형광이 잘 나타나지 않는다.³⁴ 따라서 실제로 근시에 의한 맥락막혈관신생에서 광역학요법 후 정상 맥락막 모세혈관 저관류의 발생여부 확인에 한계가 있으며, 이를 확인하기 위해 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

그러나 나이관련황반변성에 의한 맥락막혈관신생은 나이든 환자에서 많고, 대개 망막색소상피 아래에 위치하며 두꺼운 망막색소상피-브루크 막과 망막색소상피내 리포푸신 축적과 맥락막기저판 축적물 및 때문에 저형광이 근시에 의한 맥락막혈관신생에 비해 잘 나타난다.

본 연구에서는 나이관련황반변성에 의한 맥락막혈관신생에서 광역학 치료 후 맥락막 저관류를 보인 10안 중 치료 전에 7안(70%)에서 저관류를 보여 치료 전 맥락막 저관류가 존재 시 진행할 확률이 높아지는 경향을 보였다. 이는

광역학요법에 대한 반응의 선택적인 차이가 정상혈관, 맥락막혈관신생 뿐 아니라 저관류를 보이는 혈관에서 차이가 있을 수 있음을 시사하는 것으로, 광역학요법 시 발생하는 활성산소와 자유 유리기에 의한 직접적인 내피 세포의 손상과 혈소판의 응집으로 형성된 혈전에 의해 혈관 폐쇄가 맥락막혈관신생과 이미 저관류가 존재하는 혈관세포에서 더욱 잘 발생할 가능성이 있다. 또한 치료의 선택성에 기여하는 빠르게 증식하는 신생혈관에서 과잉 발현되는 저밀도 지질단백수용체가 이미 저관류가 존재하는 맥락막혈관 내피세포에서 차이를 보이는 지와 신생혈관형성 유발인자와 억제인자에 미치는 영향에 대해 분자생물학적인 추가적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) 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.
- 2) Verteporfin in Photodynamic Therapy 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 Report2. *Am J Ophthalmol* 2001;131: 541-60.
- 3) Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, et al. Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. *Ophthalmology* 1994;101:1953-61.
- 4) Miller JW, Walsh AW, Kramer M, et al. Photodynamic therapy of experimental chorioidal neovascularization using lipoprotein-derived benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:801-8.
- 5) Kramer M, Miller JW, Michaud N, et al. Liposomal benzoporphyrin derivative verteporfin photodynamic therapy: selective treatment of choroidal neovascularization in monkeys. *Ophthalmology* 1996;103:427-38.
- 6) Haimovici R, Kramer M, Miller JW, et al. Localization of lipoprotein-delivered benzoporphyrin derivative in the rabbit eye. *Curr Eye Res* 1997;16:83-90.
- 7) Schmidt-Erfurth U, Flotte TJ, Gragoudas ES, et al. Benzoporphyrin-lipoprotein-mediated photodestruction of intraocular tumors. *Exp Eye Res* 1996;62:1-10.
- 8) Miller P, Miller B. Photodynamic therapy of subretinal neovascularization in the monkey eye. *Arch Ophthalmol* 1993;111:855-60.
- 9) Reinke MH, Canakis C, Husain D, et al. Verteporfin photodynamic therapy retreatment of normal retina and choroid in the cynomolgus monkey. *Ophthalmology* 1999; 106:1915-23.
- 10) Klais CM, Ober MD, Freund KB, et al. Choroidal infarction following photodynamic therapy with verteporfin. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1149-53.
- 11) Isola V, Pece A, Brancato R. Circulatory changes in the choroidal vasculature after verteporfin-based photodynamic therapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2004;24:618-20.
- 12) Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, et al. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. *Retina* 1992;12:191-223.
- 13) Regillo CD, Benson WE, Maguire JI, Annesley WH Jr. Indocyanine green angiography and occult choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1994;101:280-8.
- 14) Regillo CD, Blade KA, Custis PH, O'Connell SR. Evaluating persistent and recurrent choroidal neovascularization. The role of indocyanine green angiography. *Ophthalmology* 1998;105: 1821-6.
- 15) Obana A, Gohto Y, Matsumoto M, et al. Indocyanine green angiographic features prognostic of visual outcome in the natural course of patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1999;83:429-37.
- 16) Saito T, Komatsu Y, Mori S. A study of serum protein fraction binding to indocyanine green (ICG) by combined method of immunoelectrophoresis and ICG fundus videosystem. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1996;100:617-23.
- 17) Schmidt-Erfurth U, Stephan Michels. Changes in confocal indocyanine green angiography through two years after photodynamic therapy with verteporfin. *Ophthalmology* 2003; 110:1306-14.
- 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) Michels S, Schmidt-Erfurth U. Sequence of early vascular events after photodynamic therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2147-54.
- 20) Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, Laqua H. Photodynamic effects on choroidal neovascularization and physiological choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:830-41.
- 21) Schlotzer-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.
- 22) Schmidt-Erfurth U, Schlotzer-Schrehard U, Cursiefen C, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4473-80.
- 23) Husain D, Kramer M, Kenny AG, et al. Effects of photodynamic therapy using verteporfin on experimental choroidal neovascularization and normal retina and choroid up to 7 weeks after treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2322-31.
- 24) Schmidt-Erfurth U, Laqua H, Schlotzer-Schrehard U, et al. Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes. *Arch Ophthalmol* 2002;120:835-44.
- 25) Ratcliffe PJ, O'Rourke JF, Maxwell PH, Pugh CW. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factor-1 and the regulation of mammalian gene expression. *J Exp Biol* 1998;201:1153-62.
- 26) Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc*

- Natl Acad Sci U S A 1993;90:4304-8.
- 27) Forsythe JA, Jiang B-H, Iyer NV, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol.* 1996;16:4604-13.
- 28) Kuroki M, Voest EE, Amano S, et al. Reactive oxygen intermediates increase vascular endothelial growth factor expression in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1996;98:1667-75.
- 29) Notari L, Miller A, Martinez A, et al. Pigment epithelium derived factor is a substrate for matrix metalloproteinase type 2 and type 9: implications for downregulation in hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2736-47.
- 30) Tatar O, Adam A, Shinoda K, et al. Expression of VEGF and PEDF in choroidal neovascular membranes following verteporfin photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:95-104.
- 31) Tatar O, Shinoda K, Adam A, et al. Effect of verteporfin photodynamic therapy on endostatin and angiogenesis in human choroidal neovascular membranes. *Br J Ophthalmol* 2007;91:166-73.
- 32) Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003;110:1517-25.
- 33) Zuluaga MF, Mailhos C, Robinson G, et al. Synergies of VEGF inhibition and photodynamic therapy in the treatment of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1767-72.
- 34) Parodi MB, Da Pozzo S, Ravalico G. Angiographic features after photodynamic therapy for choroidal neovascularization in age related macular degeneration and pathologic myopia. *Br J Ophthalmol* 2003;87:177-83.

=ABSTRACT=

Changes of Choroidal Perfusion in Indocyanine Green Angiography After Photodynamic Therapy for Choroidal Neovascularization

Hwa Lee, MD, Seong Woo Kim, MD, Kuhl Huh, MD

Department of Ophthalmology, Korea University College of Medicine, Seoul, Koreaa

Purpose: To evaluate the changes of choroidal perfusion after photodynamic therapy (PDT) documented by indocyanine green angiography (ICGA) and in pretreatment and posttreatment variables in patients with choroidal neovascularization (CNV) of age-related macular degeneration (AMD) and myopia (M).

Methods: Eight eyes (seven patients) with CNV in M (Group 1) and 30 eyes (29 patients) with CNV in AMD (Group 2) were included among 38 eyes (36 patients) that underwent PDT. ICGA, fluorescein angiography, optical coherence tomography (OCT) for central foveal thickness were conducted. Changes of choroidal perfusion were graded on a five point scales based on the degree of choroidal hypoperfusion in the early and late phases of ICGA.

Results: Choriocapillary hypoperfusion was seen in 10 eyes among 30 eyes (33.3%) in group 2, but not in group 1 and the difference was statistically significant ($p=0.002$). However there is a limitation in confirming choroidal hypoperfusion owing to the thinning of both choriocapillaris and the RPE-Bruch's membrane complex in myopic CNV. In patients with CNV in AMD (Group 2), presence of choroidal hypoperfusion before PDT was associated with the progression of hypoperfusion after PDT ($p=0.001$).

Conclusions: In CNV in AMD, presence of choroidal hypoperfusion before treatment seems to play a role in progression of hypoperfusion after treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(1):69-77

Key Words: Age-related macular degeneration, Choroidal hypoperfusion, Indocyanine green angiography, Photodynamic therapy

Address reprint requests to Kuhl Huh, MD

Department of Ophthalmology, Guro Hospital, Korea University College of Medicine

#97 Guro-dong-gil, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea

Tel: 82-2-2626-1260, Fax: 82-2-857-8580, E-mail: dumky@unitel.co.kr