

맥락막신생혈관을 동반한 삼출성 나이관련황반변성 환자에서 광역학치료 후 10년간의 경과관찰

조두영¹ · 배소현¹ · 한재룡² · 김하경¹ · 남우호¹

한림대학교 의과대학 강남성심병원 안과¹, 한강성심병원 안과²

목적: 맥락막신생혈관을 동반한 삼출성 나이관련황반변성 환자에서 광역학치료 후 10년간 임상양상의 변화 및 예후인자를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 본원에서 맥락막신생혈관을 동반한 나이관련황반변성으로 광역학치료를 처음 시행 받은 후 10년 이상 추적관찰하였던 환자 들의 의무기록을 후향적으로 조사하여, 나이, 최대교정시력, 맥락막신생혈관의 위치 및 형태, 광역학치료 시행횟수 등을 분석하였다.

결과: 29명 29안을 대상으로 하였으며 환자들의 평균연령은 63.5 ± 7.4 세였다. 광역학치료 전 평균시력은 0.78 ± 0.34 (logMAR)이 었다. 맥락막신생혈관의 형태는 우세전형적, 소수전형적, 숨은 맥락막신생혈관이 각각 51.7%, 17.2%, 31.1%이었고, 10년의 경과관찰 시 한 줄 이상 시력이 호전된 경우는 27.6%, 유지된 경우 20.7%, 저하된 경우 51.7%이었다. 나이와 치료 전 시력은 시력예후와 연관이 있는 것으로 나타났다($p < 0.05$).

결론: 나이관련황반변성은 광역학치료 후 10년간의 경과를 관찰하였을 때 광역학치료는 안전하고 비교적 효과적인 치료이며 안정적이 되었더라도 언제든지 재발 가능함으로 지속적인 경과관찰이 필요하다.

〈대한안과학회지 2012;53(1):59-67〉

나이관련황반변성은 65세 이상의 고연령 군에서 회복 불 가능한 실명의 주요원인으로 알려져 있다.¹⁻⁴ 삼출성 나이 관련황반변성 환자에서 맥락막신생혈관은 망막색소상피 아 래에 신생혈관이 생기는 질환으로 맥락막신생혈관에서 누 출된 삼출, 혈액 또는 이들에 의해 이차적으로 유발되는 허 혈, 섬유혈관조직에 의한 망막손상에 의해 시력저하가 유발 된다.⁵⁻⁷

나이관련황반변성에 동반된 맥락막신생혈관에 대한 치 료로 레이저광응고술, 광역학치료, 항혈관내피세포성장인 자(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) 등을 이용한 치료들이 시행되어 왔으나, 레이저광응고술은 높은 재발률과 함께 치료직후 온열 효과로 정상망막조직도 파괴되고 심한 시력저하가 발생할 수 있어 중심와하 맥락 막신생혈관인 경우 근래에는 시행되지 않고 있다.^{8,9} 광역학 치료(photodynamic therapy, PDT)는 정맥으로 주입된 광

과민성 물질인 verteporfin이 혈관 내피세포의 저밀도지질 단백 수용체에 결합하게 되면 병변에 특수레이저를 조사하 고, 이에 활성화된 verteporfin에 의해 발생한 활성산소와 자유 유리기에 의해 내피세포가 손상되고, 이후 손상부위 에 삼출물이 발생하여 혈관 기저막이 노출되면서 혈소판이 응집되게 된다. 이렇게 분비된 혈관활성 매개체에 의한 혈 관 수축과 함께 혈전이 형성되어 혈관 폐쇄가 발생하는 치 료기전을 갖고 있다.¹⁰⁻¹⁴ 이런 연유로 verteporfin은 레이 저 조사에 의한 광화학반응이 신생혈관에 선택적으로 작용 하고, 주위 조직의 손상을 최소화하며 맥락막신생혈관을 폐 쇄시킬 수 있기에 비교적 안전한 치료방법으로 보고되어 왔다.¹⁵⁻¹⁷

나이관련황반변성 환자에서 광역학치료 후 장기간 경과 관찰한 연구들이 보고된 바 있다. TAP (Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic Therapy) 연구는 우세전형적(predominantly classic) 맥락막신생혈 관 환자들을 대상으로 5년간의 경과관찰을 통하여 광역학 치료 후 24개월 이후에는 시력이 안정되었다고 보고하였 고,¹⁰ 스페인에서도 Mataix et al¹⁸은 48개월간 경과관찰하 여 광역학치료가 안전한 치료방법인 동시에 시력저하를 감 소시킬 수 있다고 보고하였다. 국내의 경우 광역학치료 후 2년간의 경과를 보고한 바가 있다.¹⁹

나이관련황반변성은 계속 진행할 수 있는 질환으로 평균

■ 접 수 일: 2011년 6월 7일 ■ 심사통과일: 2011년 8월 3일
■ 게재허가일: 2011년 11월 18일

■ 책임저자: 남 우 호

서울시 영등포구 대림1동 948-1
한림대학교 강남성심병원 안과
Tel: 02-829-5193, Fax: 02-848-4638
E-mail: wooho.nam@gmail.com

* 본 논문의 요지는 2010년 대한안과학회 제104회 학술대회에서 일부 발표되었음.

수명이 증가하면서 치료 후에도 장기간의 임상양상의 변화에 대한 연구결과가 필요하다. 본 연구는 삼출성 나이관련 황반변성 환자에서 광역학치료 후 10년간 경과관찰한 임상양상 및 예후 인자를 후향적으로 분석하고자 하였다.

대상과 방법

대상환자의 선정 기준은 본원에서 2000년 4월부터 2000년 12월까지 맥락막신생혈관을 동반한 나이관련황반변성으로 광역학치료를 시행 받고 10년 이상 경과관찰한 환자들을 대상으로 하였다. 대상환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 나이가 50세 미만이거나 광역학치료 이전에 광응고술 등의 다른 치료를 받은 경우는 제외하였다.

맥락막신생혈관의 형태에 따라 우세전형적(predominantly classic), 소수전형적(minimally classic), 숨은(occult without classic) 맥락막신생혈관으로 분류하였으며, 실제 병변의 최대직경(greatest linear dimension, GLD)을 산출하기 위해 형광안저촬영에서 병변 부위 중 가장 긴 부분을 측정하여, 카메라 렌즈배율(35도인 경우 2.5, 50도인 경우 1.8)로 나누었다. 광역학치료는 한 명의 시술자에 의해 이루어졌다. 체표면적당 6 mg의 verteporfin을 3 ml/min의 속도로 10분간 정맥주입하였다. 레이저는 689 nm 파장의 비온열 다이오드 레이저인 Opal Photoactivator (Coherent, Santa Clara, CA, USA)를 사용하였다. Verteporfin 정맥주입 시작 후 15분 뒤에 83초간 레이저를 조사하여 평방센티미터당 50 J의 조사량을 얻도록 하였다.

의무기록을 후향적으로 분석하여 광역학치료 시 나이, 최대교정시력, 광역학치료 시행횟수, 형광안저촬영상에서 맥락막신생혈관의 위치, 맥락막신생혈관의 형태 및 GLD, 광역학치료 후 유리체강내 anti-VEGF 주입술 여부 등의 자료를 수집하였다. 최대교정시력은 광역학치료 전, 치료 후 6개월, 1년, 2년, 3년, 5년, 7년, 10년 경과 시 자료를 수집하여 비교분석 하였다. 한천석시력표 상의 소수점 시력을

logMAR시력으로 전환하였으며, 안전수지 50 cm, 안전수동의 시력은 각각 20/2,000, 20/40,000으로 환산하였다.²⁰ logMAR 시력에서 0.1 logMAR의 차이는 ETDRS (early treatment diabetic retinopathy study) 시력판에서 한 줄의 시력변화를 나타내므로 첫 광역학치료 후 logMAR 시력의 변화량을 기준으로 시력변화에 따라 세 군으로 분류하였다. 한 줄 이상(0.1 logMAR)의 시력상승이 있으면 시력호전군으로, 3줄 미만(0.3 logMAR 미만)의 시력상실이 있으면 중등도 시력상실군으로, 3줄 이상(0.3 logMAR 이상)의 시력상실이 있으면 심한시력상실군으로 정의하였다. 맥락막신생혈관의 형태에 따라 경과관찰 기간 동안 시력변화를 비교하였으며, 나이, 치료 전 시력, 광역학치료횟수, 맥락막신생혈관의 위치, GLD가 최종 시력예후에 미치는 영향을 분석하였다.

통계 분석은 SPSS (version 12.0; SPSS, Chicago, IL, USA)를 사용하였으며, 맥락막신생혈관의 형태에 따라 나이, 초기시력, GLD, 광역학치료 횟수를 비교분석하기 위해 oneway ANOVA를, 최종시력예후에 영향을 미치는 인자를 분석하기 위해서는 multiple linear regression analysis와 oneway ANOVA를 이용하였다. *p*-value가 0.05 미만을 통계학적으로 유의하다고 하였다.

결 과

총 57명 중 10년간 경과관찰이 가능한 29명 29안을 대상으로 하였다. 남자 24명, 여자 5명이며, 환자들의 평균연령은 63.5 ± 7.4 세(50-84세)였다. 평균 경과관찰 기간은 124.8 ± 3.5 개월(121-129)이었다. 맥락막신생혈관에 형태에 따라 우세전형적 맥락막신생혈관은 15안(51.7%), 소수전형적 맥락막신생혈관이 5안(17.2%), 숨은 맥락막신생혈관은 9안(31.1%)이었다. 환자들의 평균 연령은 맥락막신생혈관의 형태에 따른 유의한 차이는 없었다($p=0.524$).

평균 광역학치료 시행횟수는 2.65 ± 0.90 회(1-4회)였

Table 1. Patient characteristics and baseline data

	Predominantly classic (n = 15)	Minimally classic (n = 5)	Occult (n = 9)	Total (n = 29)	<i>p</i> -value*
Age (yr)	62.1 \pm 8.6	63.4 \pm 5.9	65.8 \pm 6.2	63.5 \pm 7.4	0.524
Gender (M:F)	13:2	4:1	7:2	24:5	0.326 [†]
Follow up (months)	125.7 \pm 3.7	124.1 \pm 3.6	125.3 \pm 3.6	124.8 \pm 3.5	0.591
Visual Acuity (log MAR)	0.84 \pm 0.31	0.80 \pm 0.34	0.70 \pm 0.40	0.78 \pm 0.34	0.631
GLD (μ m)	3152 \pm 294	3227 \pm 405	3127 \pm 355	3149 \pm 352	0.147
Number of photodynamic therapy (mean \pm SD)	2.40 \pm 0.91	2.80 \pm 0.84	3.00 \pm 0.87	2.65 \pm 0.90	0.272

Values are mean \pm SD or number.

GLD = greatest linear dimension.

*Oneway ANOVA test; [†]Mann-Whitney U-test.

으며, 우세전형적 맥락막신생혈관에서의 광역학치료 시행 횟수는 평균 2.40 ± 0.91 회(1-4회)로 다른 형태에 비해 적었지만 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.272$). GLD는 평균 $3147 \pm 221 \mu\text{m}$ ($2385-3578 \mu\text{m}$)이었으며 맥락막신생혈관의 형태에 따른 차이는 보이지 않았다($p=0.147$). 추가 광역학치료 시행시기는 첫 광역학치료 시부터 2회 시는 평균 3.0 ± 0.34 개월, 3회 시 24.3 ± 34.4 개월, 4회 시 34.7 ± 29.3 개월에 시행되었다.

광역학치료 전 평균시력은 0.78 ± 0.34 ($0.3-2$)이었고, 맥락막신생혈관의 형태에 따라 분석하면 우세전형적, 소수전형적, 숨은 맥락막신생혈관에서 각각 0.84 ± 0.31 , 0.80 ± 0.34 , 0.70 ± 0.40 이었다. 광역학치료 전에 숨은 맥락막신생혈관에서 상대적으로 좋은 평균시력을 보였으나 맥락막신생혈관의 형태에 따른 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.631$, Table 1). 시력변화는 초기 시력과 비교하여 치

료 후 5년에 1.01 ± 0.42 (logMAR)으로 유의한 감소가 있었으며($p=0.016$), 치료 후 10년에는 1.02 ± 0.41 (logMAR)였고 이 역시 통계적으로 의미 있게 나타났다($p=0.012$). 그러나 광역학치료 후 6개월에 우세전형적, 소수전형적, 숨은 맥락막신생혈관군으로 나누어 분석하였을 때 평균시력은 각각 0.75 ± 0.35 , 0.90 ± 0.46 , 0.66 ± 0.37 으로 소수전형적 맥락막신생혈관 형태를 제외하고 시력이 호전되었으나, 광역학치료 전에 비해 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.335$). 6개월 이후 시력저하는 맥락막신생혈관의 형태에 따른 세 군 모두에서 관찰되었으나 5년 이후로 시력변화의 양이 적어지는 양상을 보였다. 광역학치료 후 5년에 우세전형적, 소수전형적, 숨은 맥락막신생혈관군에서 각각 0.99 ± 0.41 , 1.10 ± 0.17 , 0.99 ± 0.55 , 10년에 각각 1.04 ± 0.44 , 1.06 ± 0.22 , 0.98 ± 0.49 이었다. 그러나 각 군에서 치료 후 1년, 2년, 3년, 5년, 7년, 10년 최대교정시력을 치료 전 시력과 비교하였을 때 시력이 감소하기는 하였지만 각 시기마다 치료 전과 비교하여 통계적으로 유의한 감소를 보이지 않았다($p>0.05$, Fig. 1). 최종 경과관찰 시 전체 환자 중 시력호전군은 8안(27.6%), 중등도시력상실군은 2안(6.9%), 심한시력상실군은 13안(44.8%)이었다. 맥락막신생혈관의 형태에 따른 구분은 Table 2와 같다.

맥락막신생혈관의 위치에 따라 중심와아래(subfovea)군과 중심와결(juxtafovea)군으로 나누어 분석한 결과 광역학치료 전 시력과 치료 후 경과관찰 시 중심와결군의 시력이 유의하게 좋았다. 그러나 시력변화량은 중심와결군에서 유의한 큰 시력저하를 보였다($p=0.02$, Fig. 2). 또한 광역학치료 횟수에서도 중심와결군이 더 적게 나타났는데 이는 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 3).

시력예후에 영향을 미치는 인자들은 분석한 결과, 환자의 나이가 젊을수록, 광역학치료 전 시력이 나쁠수록 시력예후가 좋은 것으로 나타났다($p=0.001$, $p=0.027$, Fig. 3A, B).

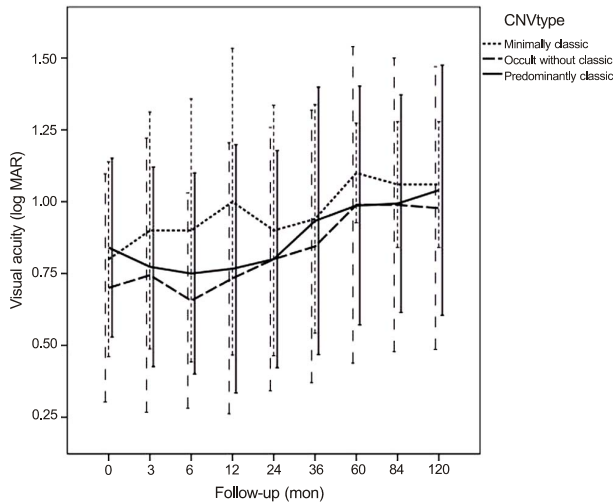


Figure 1. Comparison of visual acuity (log MAR) among predominantly classic, minimally classic, and occult without classic choroidal neovascularization for 120 months follow-up after photodynamic therapy.

Table 2. Visual outcomes of patients according to choroidal neovascular type at 24-month, 60-month, and 120-month follow-up visit

Change of visual acuity (log MAR)	Predominantly classic						Minimally classic						Occult without classic					
	24 mon		60 mon		120 mon		24 mon		60 mon		120 mon		24 mon		60 mon		120 mon	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
$\Delta \log \text{MAR}^*$																		
< -0.6	2	(13.3)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
-0.6 ~ -0.3	0	(0)	2	(13.3)	1	(6.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	3	(33.3)	1	(11.1)	2	(22.2)
-0.2 ~ -0.1	2	(13.3)	2	(13.3)	3	(20.0)	2	(40.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	1	(11.1)	1	(11.1)	1	(11.1)
No change	7	(46.7)	3	(20.0)	4	(26.7)	1	(20.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	0	(0)	2	(22.2)	1	(11.1)
+0.1 ~ +0.2	2	(13.3)	5	(33.3)	2	(13.3)	1	(20.0)	0	(0)	0	(0)	1	(11.1)	0	(0)	0	(0)
+0.3 ~ +0.6	2	(13.3)	1	(6.7)	2	(13.3)	0	(0)	2	(40.0)	2	(40.0)	3	(33.3)	1	(11.1)	0	(0)
> +0.6	0	(0)	2	(13.3)	3	(20.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	1	(11.1)	4	(44.4)	5	(55.6)

* Amount of changes of visual acuity between baseline visual acuity and visual acuity of each visit.

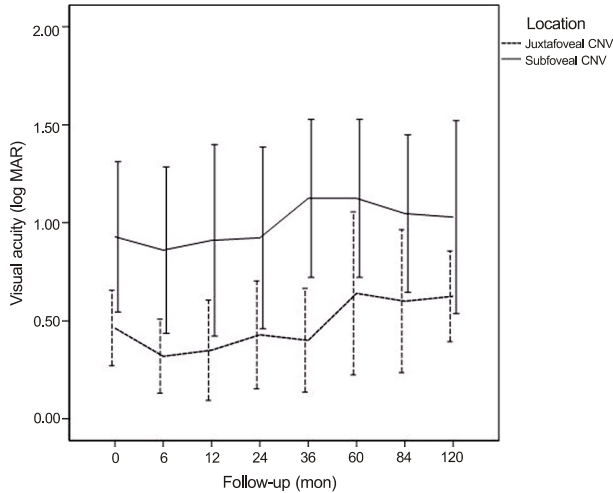


Figure 2. Comparison of visual acuity (log MAR) between subfoveal choroidal neovascularization and juxtafoveal choroidal neovascularization for 120 months follow-up after photodynamic therapy.

맥락막신생혈관의 형태 및 광역학치료 시행횟수, 치료 전 GLD에 따른 유의한 시력 변화량의 차이는 관찰되지 않았다($p=0.220$, $p=0.520$, $p=0.247$).

총 10안(34.5%)에서 유리체강 내 anti-VEGF 주입술이 시행되었다. Bevacizumab 주입술이 5안, ranibizumab 주입술이 2안, bevacizumab 주입술 후 ranibizumab 주입술이 시행된 경우가 3안이었다. 유리체강 내 anti-VEGF 주입술이 시행된 시기는 처음 광역학치료가 시행된 후 평균 84.9 ± 12.8 개월(75-117개월)에 시행되었고, 마지막 광역학치료 시행시기로부터 56.5 ± 37.6 개월(11-117개월) 후 시행되었다. 유리체강 내 anti-VEGF 주입술 치료 시작 전 평균시력과 치료 후 시력을 비교하였을 때 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$, Table 4, 5). 광역학치료만 시행한 군과 경과관찰 중 맥락막신생혈관이 재발하여 유리체강 내 anti-VEGF 주입술을 시행한 군의 10년간의 시력변화 추이를 비교한 결과, 추가로 유리체강 내 anti-VEGF 주

Table 3. Visual acuity and variations related to the localization of choroidal neovascularization (CNV)

Visual acuity (log MAR)	Subfoveal CNV (n = 23)	Juxtafoveal CNV (n = 6)	p-value*
Baseline			
Mean \pm SD	0.93 ± 0.38	0.46 ± 0.19	0.02
Final follow up visit			
Mean \pm SD	1.02 ± 0.49	0.65 ± 0.26	0.03
Final-Baseline variation†			
Mean \pm SD	0.09 ± 0.50	0.19 ± 0.36	0.02
No. of photodynamic therapy			
Mean \pm SD	2.75 ± 0.85	2.2 ± 1.30	0.15

*Mann-Whitney U-test; †Amount of changes of visual acuity between baseline and final visual acuity.

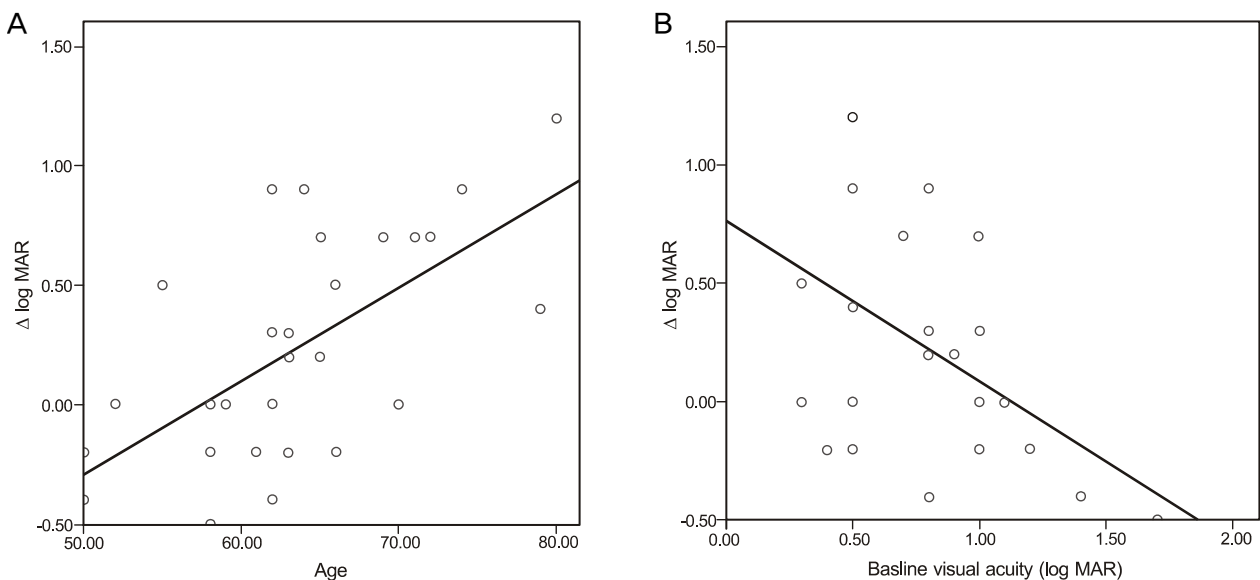


Figure 3. Multiple linear regression analysis evaluating the effect of age (A) and baseline visual acuity (B) on the amount of change of visual acuity (Δ log MAR) at the last follow-up. The lower the age and baseline visual acuity, the less the changes of log MAR visual acuity at the last follow-up ($t = 4.068$, $p = 0.001$ and $t = -2.357$, $p = 0.027$, respectively).

Table 4. Numbers of patients who was treated with anti-vascular endothelial growth factor after photodynamic therapy

	Predominantly classic	Minimally classic	Occult without classic	Total
Anti-VEGF* treatments				
Bevacizumab	3	1	1	5
Ranibizumab	1		1	2
Bevacizumab + Ranibizumab	2		1	3

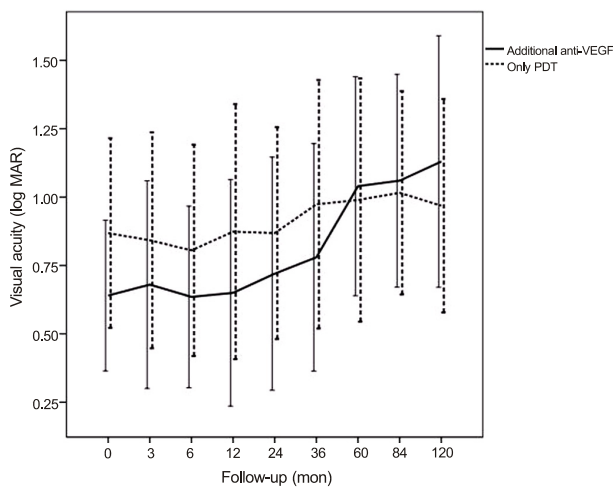
*Vascular endothelial growth factor.

Table 5. Visual acuity of patients who was treated with anti-vascular endothelial growth factor after photodynamic therapy

	Before anti-VEGF intravitreal injection	After anti-VEGF intravitreal injection	p-value*
Visual acuity (log MAR)	1.17 ± 0.59	1.12 ± 0.53	0.59

Values are mean ± SD.

*Wilcoxon signed rank test.

**Figure 4.** Comparison of visual acuity (log MAR) between the patients only treated by photodynamic therapy and the patients who were treated by additional anti-VEGF treatment because of choroidal neovascularization recurrence.

입술을 시행한 군이 초기 시력은 더 좋았지만 시간이 경과함에 따라 광역학치료만 시행한 군에 비하여 낮은 시력을 보였다(Fig. 4, 5). 경과관찰 기간 동안 4안에서 평균 46.7 ± 8.81 개월(39–57개월)이 지난 후에 반대편 눈에도 맥락막신생혈관을 동반한 나이관련황반변성이 발생하여 광역학치료 및 유리체강 내 anti-VEGF 주입술이 시행되었으며, 광역학치료와 관련된 부작용으로 1명에서 피부발진이 생긴 것 외에 다른 부작용은 발견되지 않았다.

고 찰

광역학치료는 유리체강 내 anti-VEGF 주입술이 도입되기 이전에 삼출성 나이관련황반변성 환자에게 가장 널리 시행되어온 치료방법으로 근래에도 단독치료 또는 유리체

강내 anti-VEGF 주입술과 함께 복합치료로 많이 시행되고 있다.²¹ 삼출성 나이관련황반변성에서 광역학치료 후 장기간 임상양상에 대해서 보고되어 왔는데, 서구에서는 광역학치료 후 5년간 경과관찰하여 보고한 바가 있고¹⁰ 국내에서도 삼출성 나이관련황반변성에서 광역학치료 후 단기간 경과관찰 및 2년간 환자들의 임상양상연구가 보고된 바 있다.^{19,22,23}

국내에서 시행된 한국인의 나이관련황반변성의 임상양상에 대한 다기관 연구보고에 의하면 진단 시 평균연령은 69.7 ± 8.0 세였으며 맥락막신생혈관의 형태에 따라 우세전형 맥락막신생혈관 18.6%, 소수전형적 맥락막신생혈관 15.7%, 숨은 맥락막신생혈관 63.4%의 비율로 보고되었다.²⁴ 그러나 국내에서 광역학치료 치료를 시행한 환자들은 대상으로 한 다기관 연구에서는 평균 연령은 67.7 ± 9.1 세, 우세전형적, 소수전형적, 숨은 맥락막신생혈관이 57%, 13%, 24%의 비율로 치료되어¹⁹ 진단과 치료 간에 차이를 보였다. 본 연구에서는 광역학치료 시행 후 10년간 경과관찰이 가능한 환자들만을 분석하였을 때 우세전형적, 소수전형적, 숨은 맥락막신생혈관이 각각 51.7%, 17.2%, 31.1%, 평균 연령은 63.5 ± 7.4 세로 나타나 국내에서 시행된 광역학치료 연구와 비슷한 분포를 보였다.

광역학치료를 시행한 우세전형적 맥락막신생혈관 환자를 대상으로 한 TAP 연구가 치료 후 24개월부터 60개월까지 경과관찰을 한 결과 한 줄 이상 시력이 감소된 경우가 24개월에 54%, 60개월에 64%로 보고하였다.¹⁰ 이러한 결과는 VIP (verteporfin in photodynamic therapy) 연구에서도 유사한 결과를 보고하였다.²⁵ 본 연구에서는 우세전형 맥락막신생혈관 환자의 경우 24개월에 26.7%, 60개월에 53.3%를 보였고 120개월 시점에서도 46.7%의 결과를 보여 상대적으로 우수한 결과를 보였다. 하지만 TAP 연구가 교정시력 20/200–20/40 사이의 비교적 좋은 시력의 환자

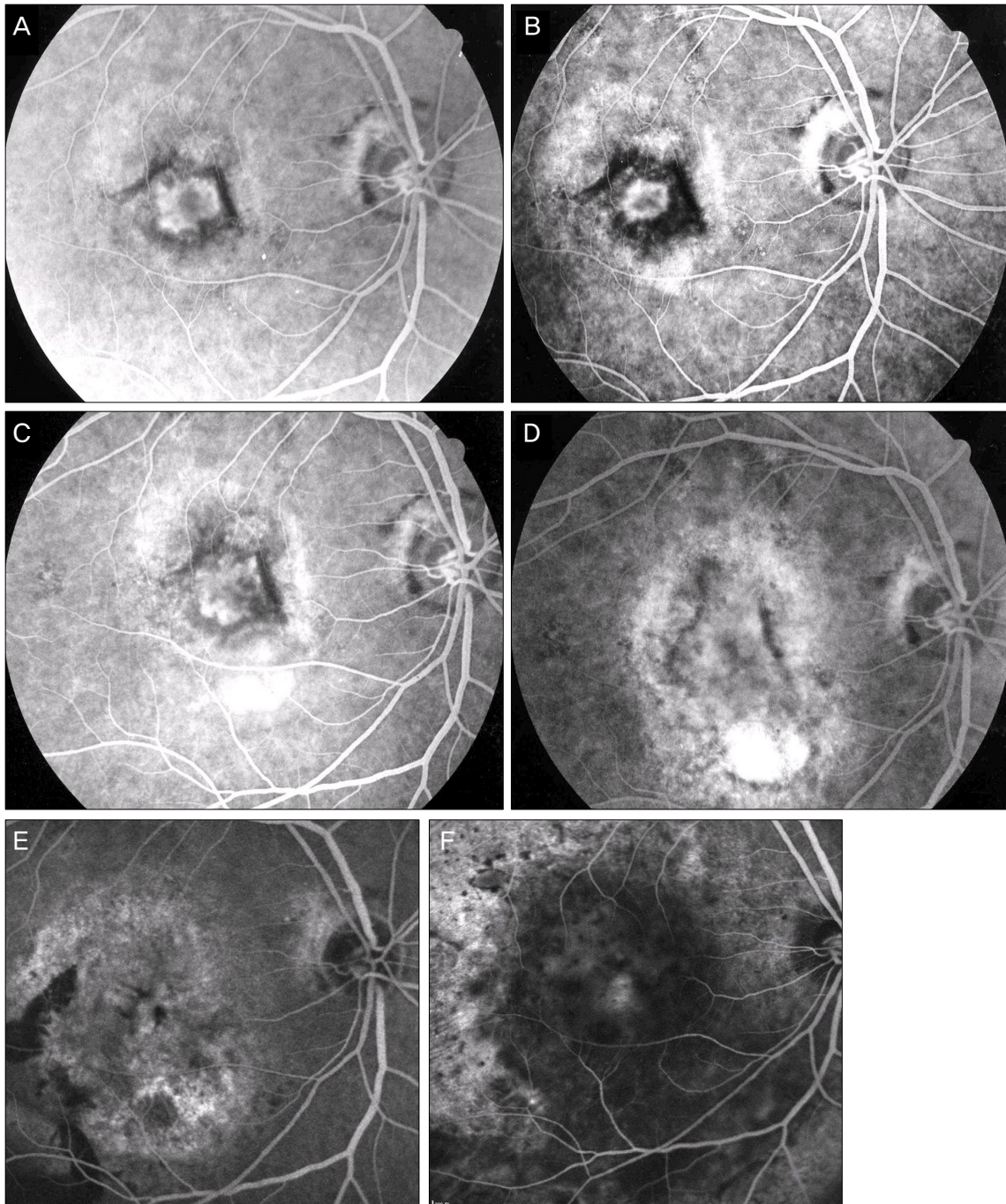


Figure 5. A right eye of a 68-year old man with predominately classic choroidal neovascularization (CNV). The images were acquired by fluorescein angiography (A-D) or indocyanine green angiography (E, F) (A) Fluorescein angiography showed predominantly classic CNV in the subfoveal area before photodynamic treatment. (B) At 3 months after the first photodynamic therapy, the lesion size decreased but leakage remained. Subsequently, he was retreated by photodynamic therapy. (C) At 3 months after the second photodynamic therapy, leakage did not disappear completely and atrophy of the retinal pigment epithelium was observed. The author then performed a 3rd session of Photodynamic therapy. (D) At 18 months after the third photodynamic therapy, there was no active leakage from CNV, but RPE atrophy remained. (E) Seven years after the first photodynamic therapy, a new CNV lesion with subretinal hemorrhage appeared. The patient was then treated with combination treatment of photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab injection, followed by two additional injections of bevacizumab. (F) Ten years later from the first photodynamic therapy, the CNV was stabilized but mild leakage still remained.

를 대상으로 한 것에 비해 본 연구에서는 우세전형적 맥락막신생혈관 환자 15안 중 교정시력 20/200 이하인 환자가 9안(60%)이었다. 본 연구에서 치료 전 시력이 나쁠수록 시력 변화량이 적었는데, 이로 인해 TAP 연구에 비해 초기시력이 나쁜 환자들의 시력 변화량이 적어 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 또한 TAP 연구에서는 24개월에 평균 5.8회를 시행하였고 국내 연구에서는 3.61회 시행된 반면,^{10,19} 본 연구에서는 10년간 우세전형적 맥락막신생혈관군의 경우 24개월간 평균 2.1회, 10년간 2.4회 시행되었다. 본 연구에서 우세전형적 맥락막신생혈관이 중심와결에 위치한 경우 광역학치료가 평균 1.75회 시행되어 다른 연구와 달리^{26,27} 평균 치료횟수가 적게 나타났다. 이는 병변의 크기가 상대적으로 중심와결군이 중심와아래군보다 작았기 때문이라고 생각된다. 본 연구에서는 중심와아래에 위치한 맥락막신생혈관군에 대해서만 분석한 기존 연구와 달리 중심와결군도 우세전형적 맥락막신생혈관군에 4안(26.7%) 포함되었기 때문에 시행횟수가 적게 나타난 것으로 생각한다.

소수전형 맥락막신생혈관에서 광역학치료 후 24개월에 72%에서 한 줄 이상의 시력감소가 보고된 바 있다.²⁸ 본 연구에서는 24개월 40%, 60개월 60%, 120개월 60%에서 한 줄 이상의 시력소실이 나타나 상대적으로 우수한 결과를 보였지만 대상 환자 수가 5안으로 비교에 제한점이 있다. 또한, 본 연구에서 소수전형적 맥락막신생혈관군의 경우 다른 군에 비해 치료 초기부터 시력이 감소하는 것으로 나타났는데 이는 치료에 효과를 보인 환자들이 중도 탈락하였거나 대상환자 군이 너무 적기 때문에 나타난 결과라 생각된다.

기존 연구에서 숨은 맥락막신생혈관의 경우 광역학치료 후 24개월에 72%에서 한 줄 이상의 시력소실이 보고되었고,²⁹ 본 연구에서는 24개월, 60개월, 120개월에서 각각 55.6%, 55.6%, 55.6%에서 한 줄 이상의 시력소실이 관찰되었다. 숨은 맥락막신생혈관군은 다른 군에 비해 치료 전 시력은 좋았지만 치료 후 10년 경과 시 다른 군에 비해 6줄 이상 시력감소한 환자의 비율이 더 높게 나타났는데 이는 외국 및 국내 다른 연구에서도 유사한 결과를 보였다.^{18,19} 전형적 맥락막신생혈관에 비해 숨은 맥락막신생혈관 형태가 광역학치료를 효과적 적은 것으로 보고되어 왔는데^{18,29,30} 이로 인한 결과로 생각된다.

맥락막신생혈관의 위치에 따라 중심와결군이 중심와아래군에 비해 큰 시력호전을 보였다고 보고된 바가 있으며,³⁰ 본 연구에서도 광역학치료 전 시력과 최종시력에서 중심와결군이 중심와아래 군보다 좋은 시력을 보였다. 그러나 시력저하량은 중심와결군이 컸는데 이는 Mataix et al¹⁸이 보고한 결과와 유사하다. 광역학치료 전 시력이 좋을수록 큰 시력저하량을 보인 본 연구결과로 인한 것이라고 생각한다.

비록 시력의 유의한 감소가 있지만 맥락막신생혈관이 중심와결에 위치한 경우에도 광역학치료가 효과적으로 시력감소를 예방할 수 있음을 보여주는 결과라 하겠다.

환자의 나이와 치료 전 시력이 광역학치료 시행 후 시력예후와 의미 있게 연관된 것으로 나타났다. 나이가 젊을수록, 치료 전 시력이 나쁠수록 치료 전 시력과 10년 경과 후 시력을 비교하였을 때 시력 변화량이 적은 것으로 나타났다. 이는 환자의 나이가 젊을수록 질환의 정도가 심하지 않고, 광역학치료 과정에서 발생하는 조직의 손상이 덜하고 손상 받은 조직의 회복이 더 빠르기 때문일 것이라고 생각되며 또한 치료 전 시력이 좋을수록 시력감소의 변화량이 크게 나타나는 것은 다른 연구에서와 같이 광역학치료만으로는 치료 전 시력이 좋은 경우 이를 유지하는데 한계가 있음을 의미한다.^{10,19}

본 연구에서 5년이 지난 시점으로부터는 시력변화에 있어서 한 줄 미만의 변화를 보여 안정적인 양상을 보였으나, 총 10안(34.5%)에서 추가 유리체강 내 anti-VEGF 주입술이 시행되었다. 이는 마지막 광역학치료 후 평균 57개월 지난 후에 시행되었는데, 이러한 결과는 광역학치료 후에 병변이 수년간 안정적으로 유지되더라도 약 30% 가량에서는 추후 재발할 수 있음을 보여준다. 또한, 본 연구는 이전에 광역학치료를 시행하였던 눈에서 추후 anti-VEGF 주입술을 시행하더라도 점진적인 시력저하를 막을 수는 없었으며, 광역학치료만 시행하고 유지되었던 군에 비해 저하된 최종 시력을 보여주었다. 이는 이전에 치료받은 기왕력이 없는 환자들을 대상으로 한 기존의 연구들^{31,32}과는 달리 anti-VEGF 주입술이 이미 반복된 광역학치료로 인해 망막과 망막색소상피 및 주변 맥락막모세혈관 손상이 있는 상태에서 추후 재발된 경우들이기 때문인 것으로 생각한다.

맥락막신생혈관을 동반한 나이관련황반변성에서 자연 경과관찰한 연구결과에서 12개월 12.2%, 4년에 26.8%에서 반대편 눈에도 맥락막신생혈관을 동반한 나이관련황반변성이 발생하는 것으로 보고되었다.³³ 본 연구에서는 평균 47개월 후 13.8%에서 반대편 안에도 맥락막신생혈관을 동반한 나이관련황반변성이 발생하였다. 장기간의 경과관찰로 초기 광역학치료 환자들이 중도 탈락되면서 기존 연구에 비해 낮은 발생률을 보인 것으로 생각된다.

본 연구는 다른 연구들과 비교하여 보았을 때 대상 환자군이 적다는 것과 대조군이 없다는 제한점이 있다. 그리고 기존 연구들이 대부분 교정시력 20/200 이상인 경우를 대상으로 삼은 것에 비해 본 연구에서는 20/200 이하인 환자들도 전체 29안 중 12안(41.4%)으로 치료 시작 시 시력이 좋지 않았기 때문에 시력감소의 폭이 더 적었을 것으로 생각된다. 또한 시력이 20/200 미만인 경우 logMAR로 변환

시 상대적으로 그 변화량이 크게 나타나기 때문에 기존 연구들에 비해 결과가 좋게 나온 것으로 생각된다. 이에 보다 많은 환자를 대상으로 한 기존의 연구와 절대적으로 비교하기는 어렵지만, 본 연구 결과를 통하여 나이관련황반변성에서 광역학치료가 비교적 안전하며 10년의 장기간의 경과 관찰에서도 심각한 시력소실을 예방하는 데 효과가 있음을 알 수 있었다. 그리고 초기 시력이 나쁘더라도, 광역학치료가 더 이상의 시력감소를 막을 수 있는 치료방법임을 나타내고 있으며, 10년간의 경과관찰 후에도 그 결과가 유지될 수 있음을 보여주고 있다. 또한 광역학치료 후에 병변 및 시력의 안정화가 관찰되더라도 오랜 기간 추적관찰 시 재발이 가능하며, 추가적인 치료가 필요할 수 있으므로 꾸준한 경과 관찰이 필요함을 환자에게 주지시킬 필요가 있다. 본 연구가 후향적 연구의 한계점이 있지만, 나이관련황반변성에서 광역학치료의 임상적 경과 및 시력변화에 대한 장기간의 결과로 임상에서 예후 예측에 도움을 줄 것으로 생각한다.

참고문헌

- 1) Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72.
- 2) Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99:933-43.
- 3) Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102:205-10.
- 4) Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-2.
- 5) Bressler SB, Bressler NM, Fine SL, et al. Natural course of choroidal neovascular membranes within the foveal avascular zone in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1982;93:157-63.
- 6) Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988;32:375-413.
- 7) Guyer DR, Fine SL, Maguire MG, et al. Subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. Visual prognosis in eyes with relatively good initial visual acuity. *Arch Ophthalmol* 1986;104:702-5.
- 8) Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1220-31.
- 9) Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:439-44.
- 10) 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.
- 11) Japanese Age-Related Macular Degeneration Trial (JAT) Study Group. Japanese age-related macular degeneration trial: 1-year results of photodynamic therapy with verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2003;136: 1049-61.
- 12) Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, et al. Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. *Ophthalmology* 1994;101:1953-61.
- 13) Miller JW, Walsh AW, Kramer M, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 1995;113:810-8.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Schmidt-Erfurth U, Flotte TJ, Gragoudas ES, et al. Benzoporphyrin-lipoprotein-mediated photodestruction of intraocular tumors. *Exp Eye Res* 1996;62:1-10.
- 17) Miller H, Miller B. Photodynamic therapy of subretinal neovascularization in the monkey eye. *Arch Ophthalmol* 1993;111: 855-60.
- 18) Mataix J, Desco MC, Palacios E, et al. Photodynamic therapy for age-related macular degeneration treatment: epidemiological and clinical analysis of a long-term study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40:277-84.
- 19) Yu HG, Kang SW, Nam WH, et al. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:789-98.
- 20) Hijikata K, Masuda K. Visual prognosis in Behet's disease: effects of cyclophosphamide and colchicine. *Jpn J Ophthalmol* 1978;22: 506-19.
- 21) Kaiser PK; Registry of Visudyne AMD Therapy Writing Committee, Boyer DS, Garcia R. Verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:747-55.
- 22) Kim JW, Kim HK, Kim HC. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration (AMD). *J Korean Ophthalmol Soc* 2002;43:1435-43.
- 23) Lee DW, Kwon OU. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization-interval and number of application of verteporfin treatment. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:736-43.
- 24) Park KH, Song SJ, Lee WK, et al. The results of nation-wide registry of age-related macular degeneration in Korea. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:516-23.
- 25) Bressler NM; 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: two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207.
- 26) Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Arias L, et al. Photodynamic therapy in subfoveal and juxtafoveal idiopathic and postinflammatory choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:743-8.
- 27) Wachtlin J, Stroux A, Wehner A, et al. Photodynamic therapy with

- verteporfin for choroidal neovascularisations in clinical routine outside the TAP study. One- and two-year results including juxtafoveal and extrafoveal CNV. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;243:438-45.
- 28) Bressler SB, Pieramici DJ, Koester JM, Bressler NM. Natural history of minimally classic subfoveal choroidal neovascular lesions in the treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) investigation: outcomes potentially relevant to management--TAP report No. 6. Arch Ophthalmol 2004; 122:325-9.
- 29) 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.
- 30) Bressler NM, Arnold J, Benchaboune M, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration: additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcome--TAP report No. 3. Arch Ophthalmol 2002;120:1443-54.
- 31) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1419-31.
- 32) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1432-44.
- 33) Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. Ophthalmology 2008;115:116-26.

=ABSTRACT=

Photodynamic Therapy of Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration with Verteporfin: An Analysis of 10 Years of Clinical Results

Doo Young Cho, MD¹, So Hyun Bae, MD¹, Jae Ryong Han, MD², Ha Kyoung Kim, MD, PhD¹, Woo Ho Nam, MD¹

Department of Ophthalmology, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine¹, Seoul, Korea
Department of Ophthalmology, Hangeang Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: To analyze the long-term results of photodynamic therapy (PDT) for exudative age-related macular degeneration (AMD).

Methods: The clinical data of patients treated with photodynamic therapy for exudative age-related macular degeneration between April 2000 and December 2000 were analyzed. Patients were followed-up for at least 10 years after PDT.

Results: Twenty-nine eyes of 29 patients were enrolled. Mean visual acuity on the logarithm of the minimum angle of resolution (log MAR) scale was 0.78 ± 0.34 at baseline, 1.01 ± 0.42 at 60 months, and 1.02 ± 0.41 at 120 months. Predominantly classic, minimally classic, and occult without classic choroidal neovascularization was noted in 51.7%, 17.2%, and 31.1% of patients, respectively. Visual acuity was improved by 1 or more lines in 27.6% of patients and was unchanged in 20.7% of patients, while 51.7% of patients had lost 1 or more lines of visual acuity by 120 months. Baseline visual acuity and age were associated with the final visual prognosis ($p < 0.05$). Four patients developed neovascular AMD in the contralateral eye.

Conclusions: PDT is safe and effective for neovascular AMD. However, AMD can recur at any time and thus patients should be followed-up for a long period of time.

J Korean Ophthalmol Soc 2012;53(1):59-67

Key Words: Age-related macular degeneration (AMD), Choroidal neovascularization (CNV), Photodynamic therapy (PDT)

Address reprint requests to **Woo Ho Nam, MD**

Department of Ophthalmology, Kangnam Sacred Heart Hospital

#948-1 Daerim 1-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-950, Korea

Tel: 82-2-829-5193, Fax: 82-2-848-4638, E-mail: woo.ho.nam@gmail.com