

근시성 맥락막 신생혈관의 치료 후 시력 예후와 관련된 예측인자

오하나¹ · 이주은² · 김현웅¹ · 윤일한¹

인제대학교 의과대학 부산백병원 안과학교실¹, 인제대학교 의과대학 해운대백병원 안과학교실²

목적: 근시성 맥락막 신생혈관에서 치료 후 시력 예후와 관련된 예측인자들을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 근시성 맥락막 신생혈관으로 광역학 치료, 유리체강내 Anti-VEGF, 광역학 치료와 Anti-VEGF 병합 치료를 받고 1년 이상 경과관찰한 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하여 근시성 맥락막 신생혈관의 치료 후 시력 예후와 관련된 예측인자들을 다변량 선형회귀분석 방법으로 알아보았다.

결과: 총 45명 45안의 평균 최대교정시력(logMAR)은 치료 후 1년째 평균 3.5줄 이상의 유의한 시력 향상 소견을 보였다($p < 0.01$, Wilcoxon signed rank test). 연령, 치료 후 1개월째 최대교정시력, 치료 방법은 근시성 맥락막 신생혈관의 치료 후 1년째 시력과 관련이 있는 것으로 나타났다(각각 $p = 0.033$, $p < 0.001$, $p = 0.044$, multivariate linear regression analysis).

결론: 젊은 연령(40세 미만), 치료 후 1개월째 최대교정시력이 좋은 경우, 치료 방법 중 항 혈관내피성장인자 치료 단독 사용은 근시성 맥락막 신생혈관의 치료 후 좋은 시력 예후와 관련있는 인자로 나타났으며 특히 치료 후 1개월째 최대교정시력은 근시성 맥락막 신생혈관에서 치료에 대한 반응을 평가하는 지표로서 유용하다.

〈대한안과학회지 2013;54(4):610-617〉

병적 근시는 공막, 맥락막, 브루크막, 망막 색소上皮, 갑각신경 망막 등의 변성을 초래하여 후부 포도종, 맥락막과 망막 색소상피층의 위축, 락카칠 균열, 망막하 출혈, 맥락막 신생혈관과 같은 다양한 안저 소견을 보일 수 있다. 이 중에서도 맥락막 신생혈관(choroidal neovascularization, CNV)은 병적 근시를 지닌 환자의 5-10%에서 발생하며¹⁻³ 다양한 자연경과로 인해 병의 경과를 예측하기는 어려우나 대부분 치료 없이 경과 관찰만 할 경우 장기 시력 예후는 불량한 것으로 알려졌다.^{2,4} Yoshida et al^{5,6}은 근시성 맥락막 신생혈관 환자들에서 10년 정도 자연 경과 관찰한 결과 20/200 이하의 시력 저하를 보이는 경우가 96.3%였다고 보고하였으며 이는 병적 근시에서 발생하는 맥락막 신생혈관 가장자리에서 섬유성 변화와 맥락망막 위축이 점점 진행되고 크기가 증가하기 때문인 것으로 생각되고 있다. 따라서 근시성 맥락막 신생혈관에 대한 치료가 매우 중요한

과제로 생각하고 있으며 이와 관련된 연구 결과들이 많이 보고되고 있다.

현재 이용되는 근시성 맥락막 신생혈관의 주된 치료 방법은 verteporfin을 이용한 광역학 치료(photodynamic therapy, PDT)와 bevacizumab (Avastin[®], Genetech, South San Francisco, California)이나 ranibizumab (Lucentis[®], Genetech, South San Francisco, California)과 같은 항 혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor, Anti-VEGF) 유리체강내 주입술이 있다. 하지만 PDT가 2년 이상 경과 관찰 시 신경감각망막과 망막색소상피에 대한 부작용으로 인해 치료 효과가 감소된다는 몇몇 연구 결과들이 보고됨에 따라⁷⁻¹¹ 근시성 맥락막 신생혈관에 대한 제 일선의 치료 방법으로 Anti-VEGF 유리체강내 주입술이 제시되기도 하였다.¹²

최근 근시성 맥락막 신생혈관의 치료뿐만 아니라 치료 후 시력 예후와 관련된 여러 인자들에 대한 관심이 높아지고 있다. 근시성 맥락막 신생혈관에서 PDT 치료 후 연령이 젊을수록, ICGA상에서 dark rim이 동반된 경우에 시력 예후가 좋았다는 보고가 있으며¹³ bevacizumab으로 치료 후 시력 예후와 관련한 예측 인자들로 연령, 초기 시력, 구면렌즈대응치, 맥락막 신생혈관 크기 등이 제시되고 있지만 연구자들마다 상반된 견해를 보이기도 한다.¹⁴⁻¹⁶

국내에서는 근시성 맥락막 신생혈관에서 다양한 치료를

■ 접수 일: 2012년 5월 25일 ■ 심사통과일: 2012년 9월 10일
■ 게재허가일: 2013년 1월 23일

■ 책임저자: 윤 일 한

부산광역시 부산진구 복지로 75
인제대학교 부산백병원 안과
Tel: 051-890-6016, Fax: 051-890-6329
E-mail: ihyun@inje.ac.kr

* 이 논문의 요지는 2011년 대한안과학회 제106회 학술대회에서 구연으로 발표되었음.

* 이 논문은 2012년 인제대학교 학술연구조성비 보조에 의한 것임.

받은 경우를 대상으로 각 치료 방법에 따른 시력 예후를 비교하고 시력 예후와 관련한 예측인자를 연구하여 보고된 바가 없다. 또한 기존 치료 병력이 있는 대상안이 포함되어 있는 경우도 있어 단독 치료 효과로만 판단하기 어렵다.

따라서 본 연구에서는 근시성 맥락막 신생혈관에서 PDT, bevacizumab이나 ranibizumab과 같은 Anti-VEGF 유리체강내 주입술, PDT와 Anti-VEGF 유리체강내 주입술의 병합치료 등 다양한 치료를 받은 경우를 대상으로 각 치료 방법에 따른 시력 예후를 비교하고 치료를 받은 근시성 맥락막 신생혈관에서 시력 예후와 관련한 예측인자를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2008년 1월부터 2011년 2월까지 본원 안과에서 근시성 맥락막 신생혈관으로 처음 진단받고 PDT, bevacizumab/ranibizumab을 이용한 Anti-VEGF 유리체강내 주입술, PDT 시행 후 Anti-VEGF 유리체강내 주입술로 병합치료를 받은 후 1년 이상 경과 관찰한 총 45명 45안의 의무기록을 바탕으로 후향적인 조사를 시행하였다. 근시성 맥락막 신생혈관은 -6디옵터 이상의 굴절이상 또는 안축장의 길이가 26 mm 이상이면서 안저 소견상 맥락막 위축, 락카칠 균열, 망막하출혈 등 특징적인 망막 및 맥락막의 이상소견을 보이는 병적 근시에서 형광 안저 촬영상 중심와밑이나 중심와결 부위에 형광누출 소견을 보이는 경우로 정의하였다. 최대교정시력(Best-corrected visual acuity, BCVA)은 logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) 시력으로 변환하였으며 초기 BCVA가 logMAR 시력으로 1.3 이하인 경우에만 대상자에 포함시켰다.

한편 나이 관련 황반변성, 외상, 맥락막염, 유전성질환이 의심되는 경우나 시력에 유의한 영향을 줄 수 있는 다른 안과적 질환이 동반된 경우는 제외하였으며 맥락막 신생혈관(Choroidal Neovascularization, CNV)에 대한 기존의 치료나 안과적 수술 병력이 있는 경우도 대상자에 포함시키지 않았다. PDT치료는 Verteporfin (Visudyne; Novartis Ophthalmics)을 체표면적당 6 mg의 용량으로 10분 동안 정맥 내에 투여한 후, 투여시작으로부터 15분 후에 병변의 가장 큰 지름보다 1000 μ m 더 크게 치료 범위를 설정하여 63 초간 50 J/cm²의 강도로 diode 레이저를 조사하였다. CNV 크기는 형광 안저촬영 검사에서 CNV부위를 포함해 형광 누출된 범위를 최대선형직경(greatest linear dimension, GLD)으로 측정하였다.

Anti-VEGF 단독 치료군은 bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml 또는 ranibizumab 0.5 mg/0.05 ml을 1회 안내 주사 후, 이

후에는 재치료의 기준이 될 경우 추가적인 주사를 시행하였다.

PDT와 Anti-VEGF 병합치료를 시행한 경우에는 PDT 시행 후 3일째 bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml 또는 ranibizumab 0.5 mg/0.05 ml을 안내 주사하였다. 모든 재치료의 기준은 시력의 저하, 새로운 망막하출혈, 그리고 OCT에서 황반 부종이나 형광 안저 촬영에서 누출 소견 등이 증가하거나 다시 발생할 때마다 필요한 경우에 시행하는 것으로 하였다. 치료 전 BCVA, 전안부 검사, 안저 검사, 빛 간섭단층촬영(optical coherence tomography, OCT), 형광 안저촬영 검사 결과를 포함한 baseline data와, 치료 후 1개월, 3개월, 6개월, 1년째 BCVA 및 치료 후 시행한 OCT 검사를 분석하였다.

근시성 맥락막 신생혈관의 치료 후 시력 예후와 관련될 것으로 생각하는 예측인자로 연령, 성별, 굴절력, 첫 치료 시작 전 증상 지속 기간, 치료 전 BCVA, 치료 후 1개월째 BCVA, 치료 후 1개월째 OCT상 중심 황반 두께 변화, 형광 안저촬영 검사상 CNV의 위치나 크기, 치료 전 망막하액 유무, 치료방법 등을 선정하였다. 이 중 연령은 대상자군의 평균 연령을 기준으로 40세 전후로 나누었으며 CNV 위치는 중심와밑과 중심와결로 분류하였다. 치료 방법에 따라 광역학 치료(Group A), bevacizumab이나 ranibizumab을 이용한 Anti-VEGF 치료(Group B), PDT와 Anti-VEGF의 병합 치료(Group C)를 받은 3그룹으로 분류하였다.

우선 근시성 맥락막 신생혈관의 치료 후 시력 예후와 관련될 것으로 생각되는 예측인자들과 치료 후 1년째 BCVA 관계를 단변량 선형회귀분석법으로 알아보았다. 그 후 치료 후 1년째 BCVA와 통계학적 유의성을 보이는 예측 인자들을 선별한 뒤 다변량 선형회귀분석을 시행하였다. 통계분석은 SPSS 18.0 version을 사용하였으며, p -value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의의가 있는 것으로 정의하였다.

또한 치료 전후로 시력 변화의 유의한 차이가 있는지 확인하기 위해 Wilcoxon signed rank test를 시행하였고 치료 방법에 따라 분류한 세 그룹간의 시력 변화를 비교하기 위해 Kruskal-Wallis test를 시행 후 Tukey법으로 사후 검정을 시행하였다.

결 과

총 45안 중 여자 비율이 3.5배 높았으며 평균 연령은 39.5세로 40세를 전후로 대상안 수의 비슷한 분포를 보였다. 모든 대상안의 치료 전 평균 BCVA는 0.75 ± 0.39 (logMAR)였으며 평균 굴절 이상은 -11.38디옵터였다. 처음 치료를 받기 전까지 증상 지속 기간은 평균 5.4일로 대

Table 1. Demographics and Ocular Characteristics of the Study Population

Category	Value
Number of patients (eyes)	45
Age (years)	39.5 ± 12.5
≥40	23
<40	22
Gender (M:F)	10 : 35
Baseline BCVA (log MAR)	0.75 ± 0.39
Refraction of phakic eyes (diopter)	-11.38 ± 3.35
Duration of symptoms before treatment (days)	5.4 ± 2.4
CNV size before treatment (μm)	1339 ± 445
CNV location (eyes)	
Subfoveal	37
Juxtafoveal	8
OCT findings	
Subretinal fluid (eyes)	11
Central macular thickness (μm)	282.56 ± 65.86
Treatment type (eyes)	
PDT	7
Anti-VEGF (bevacizumab / ranibizumab)	21 (19/2)
PDT + Anti-VEGF (bevacizumab / ranibizumab)	17 (5/12)

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

PDT = photodynamic therapy; VEGF = vascular endothelial growth factor.

부분 증상 발생 후 1-2주 이내에 치료를 시행 받았다. 형광 안저촬영 검사를 통해 분석한 결과 CNV 위치는 중심와밑에 위치한 경우가 37안으로 중심와결에 위치한 경우보다 압도적으로 많았으며 치료 전 평균 CNV 크기는 1339 ± 445 μm였다. 치료 전 OCT 검사 결과 11안에서 망막하액이 관찰되었으며 평균 중심 황반 두께는 282.56 μm였다. 한편 치료 방법에 따라 PDT만 시행 받은 경우(Group A)는 7안, Anti-VEGF 유리체강내 주입술만 시행 받은 경우(Group B)는 21안(bevacizumab: 19안, ranibizumab: 2안)이었으며 PDT와 Anti-VEGF 병합치료를 받은 경우(Group C)는 17안(bevacizumab: 5안, ranibizumab: 12안)이었다(Table 1). 1년 동안의 경과관찰 기간 동안 시행 받은 평균 치료 횟수는 Group A (2.5회), Group B (2.4회), Group C (2.1회)로 세 그룹간 치료 횟수에 유의한 차이는 없었다($p>0.05$, Kruskal Wallis test). Group C에서 치료 횟수는 PDT와 Anti-VEGF를 모두 시행한 경우를 1회로 정의하였다. PDT 및 Anti-VEGF 유리체강내 주입술과 관련한 안내염, 망막박리, 백내장, 지속적인 안압 상승, 전신적 합병증 등 치료와 관련된 심각한 합병증은 나타나지 않았다.

총 45안의 평균 BCVA는 치료 전 0.75 ± 0.39 (logMAR)에서 치료 후 1개월, 3개월, 6개월, 1년째 BCVA 각각 0.46 ± 0.34, 0.45 ± 0.39, 0.36 ± 0.38, 0.39 ± 0.37 (logMAR)로 모든 시기에서 치료 전과 비교시 유의한 시력 향상 소견을 보였으며($p<0.01$, Wilcoxon signed rank test) 특히 치료 후 1개월째 시력 향상 정도가 가장 높았다(Fig. 1).

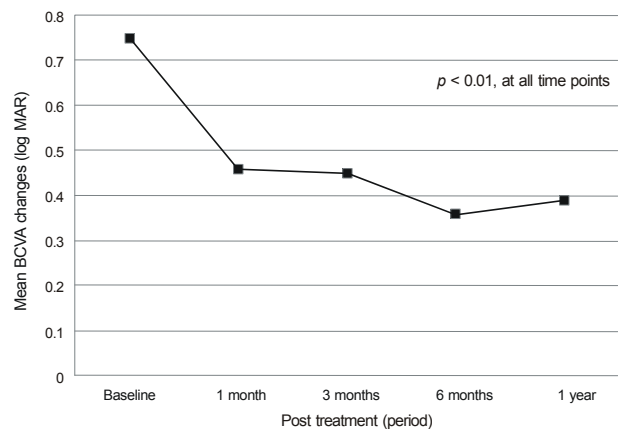


Figure 1. Mean best corrected visual acuity (log MAR) changes of all eyes after the first treatment. Mean best-corrected visual acuity (BCVA) of forty five eyes of 45 patients showed statistically significant improvement at each time points after the treatment ($p < 0.01$, Wilcoxon signed rank test).

단변량 선형회귀분석법을 이용하여 근시성 맥락막 신생혈관의 치료 후 1년째 BCVA에 영향을 줄 것으로 생각되는 여러 예측인자들을 분석한 결과 연령, 초기 BCVA, 치료 후 1개월째 BCVA, CNV 크기, 치료 방법 등이 통계적으로 유의하였다. 5개의 항목으로 다변량 선형회귀분석을 시행한 결과 연령, 치료 후 1개월째 BCVA, 치료 방법이 근시성 맥락막 신생혈관의 치료 후 1년째 BCVA에 영향을 주는 것으로 나타났다(각각 $p=0.033$, $p<0.001$, $p=0.044$, multi-variate linear regression analysis). 한편 평균 중심 황반

Table 2. Results of the linear regression models for the single and multiple covariate on the 1 year BCVA (log MAR) after 1st treatment

Covariate	Univariate		Multivariate	
	Beta	p-value	Beta	p-value
Age	0.396	0.007	0.116	0.033
Gender	0.149	0.330	-	-
Refractive error	-0.012	0.940	-	-
Symptom duration	0.269	0.074	-	-
Baseline BCVA (log MAR)	0.440	<0.01	-0.106	0.249
1Mo BCVA after treatment	0.9483	<0.001	0.958	<0.01
1Mo CMT decrease	0.020	0.898	-	-
CNV location	-0.153	0.317	-	-
CNV size	0.313	0.036	0.026	0.754
Subretinal fluid	0.272	0.071	-	-
Treatment type	0.340	0.022	0.184	0.044

BCVA = best corrected visual acuity; log MAR = logarithm of the minimum angle of resolution.

Table 3. Demographics of each treatment group

	PDT (Group A)	Anti-VEGF (Group B)	PDT+ Anti-VEGF (Group C)	p-value*
Number of patients (eyes)	7	21	17	-
Mean age (years)	41	43.5	35.2	0.063
Gender (M:F)	2 : 5	2 : 19	9 : 8	0.429
Mean refractive error (diopter)	-10.8	-10.9	-11.6	0.603
CNV location (subfoveal : juxtafoveal)	7 : 0	4 : 17	6 : 11	0.391
CNV size (μ m)	1291	1282	1374	0.418
Mean baseline CMT (μ m)	253	284	291	0.486
Mean baseline BCVA (log MAR)	0.87 \pm 0.41	0.75 \pm 0.35	0.70 \pm 0.43	0.401
Mean post Tx 1 year BCVA (log MAR)	0.32 \pm 0.27	0.26 \pm 0.25	0.52 \pm 0.45	0.044

Values are presented as mean \pm SD or (n).

PDT = photodynamic therapy; VEGF = vascular endothelial growth factor; BCVA = best corrected visual acuity; log MAR = logarithm of the minimum angle of resolution; CMT = central macular thickness; Tx = treatment.

*Kruskal-Wallis and Fisher's exact test was used.

두께는 치료 전과 치료 후 1개월째 각각 $252.56 \pm 53.86 \mu$ m, $211.95 \pm 46.09 \mu$ m로 유의한 감소 소견을 보였으나($p=0.039$) 중심 황반 두께 감소 정도는 근시성 맥락막 신생혈관의 치료 후 1년째 BCVA에 영향을 주지 않았다(Table 2).

치료 방법에 따른 세 그룹간의 치료 전 평균 BCVA는 각각 Group A (0.87 ± 0.41), Group B (0.75 ± 0.35), Group C (0.70 ± 0.43)였으며 치료 후 1년째 BCVA는 Group A (0.32 ± 0.27), Group B (0.26 ± 0.25), Group C (0.52 ± 0.45)로 모든 그룹에서 치료 후 1년째 BCVA의 유의한 향상을 보였다(Table 3, 각각 $p=0.028$, $p<0.01$, $p=0.037$, Wilcoxon signed rank test). 치료 전 세 그룹간의 평균 BCVA는 유의한 차이를 보이지 않았으나($p=0.401$, Kruskal-Wallis test) 치료 후 1년째 BCVA를 비교한 결과 그룹간 유의한 차이($p=0.044$, Kruskal-Wallis test)가 있었으며, 사후 검정을 통해 Group B와 Group C간에 치료 효과에 차이가 있음을 알 수 있었다($p=0.035$, Tukey법). 즉 Anti-VEGF 치료(Group B)와 PDT와 Anti-VEGF의 병합치료(Group C)의 1년째 시

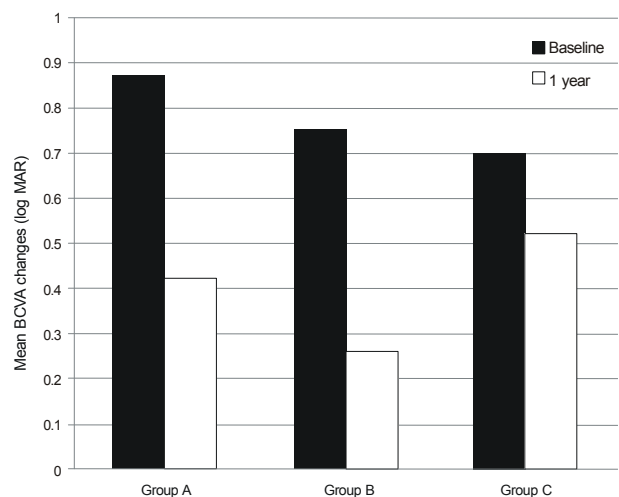


Figure 2. Mean best corrected visual acuity (BCVA, log MAR) changes at 1 year after the first treatment of the groups. Mean BCVA of all groups improved significantly at 1 year after the treatment ($p = 0.028$, $p < 0.01$, $p = 0.037$, respectively, in group A, B and C, Wilcoxon signed rank test).

력 결과 비교에서 Anti-VEGF 단독 치료가 좀더 좋은 시력 결과를 보였음을 알 수 있었다(Fig. 2).

고 찰

근시성 맥락막 신생혈관은 중심와밑과 중심와결 부위에서 흔히 발생하며 망막하 삼출 및 출혈, 황반부종 등을 일으켜 중심시력을 저하시키고 장기적으로는 맥락막, 망막색소상피를 위축시킴에 따라 병적 근시를 지닌 눈에서 시력을 위협하는 중요한 합병증이다. 병적 근시에 합병되어 나타나는 맥락막 신생혈관은 일반적으로 1 유두직경보다 작고, 평탄하며, 신경각각막과 망막색소상피층 사이에 존재하는 회색빛의 망막하막으로 나타난다.¹⁷ 또한 비교적 젊은 환자들에게 더 많이 발생하므로 노년성 황반변성에 따른 맥락막 신생혈관과 감별하는데 도움이 된다.

근시성 맥락막 신생혈관 치료에는 직접 레이저 광응고술, verteporfin을 이용한 광역학치료, 유리체강내 anti-VEGF 주입술 등이 있다. 직접 레이저 광응고술은 한때 중심와결 또는 중심와의 맥락막 신생혈관에 대한 치료로 이용되었으나 치료 후 5년 이상 장기간 경과 관찰시 치료 받은 환자들의 92-100%에서 광응고 반흔이 점차 커지면서 유의한 시력 개선의 효과를 보이지 않았음이 보고되어 현재는 잘 시행되지 않고 있다.¹⁸⁻²¹

광역학치료는 한때 중심와밑 맥락막 신생혈관에 대한 표준적 치료로서 사용되었으나 2년 이상 장기 경과 관찰한 결과 유의한 시력 개선의 효과가 없는 것으로 나타났다.⁷⁻¹¹ 반면 중심와결 또는 중심와의 맥락막 신생혈관에 대해 장기간 치료 효과가 있었다는 보고도 있다.²²⁻²⁶ 이로 인해 광역학 치료의 부작용을 줄이고 장기간 치료 효과를 높이기 위해 triamcinolone이나^{27,28} anti-VEGF인 bevacizumab 또는 ranibizumab 유리체강내 주입술과의 병합 치료가 시도되기도 하였다.²⁹ 그러나 PDT와 Anti-VEGF 병합치료 효과에 관한 연구들이 많지 않을 뿐만 아니라 각각 견해를 달리하고 있어 PDT 단독치로나 Anti-VEGF 단독 치료에 비해 PDT와 Anti-VEGF 병합치료의 치료적 이득을 판단하기는 아직 이르다.

병적 근시에서 안축장의 증가는 물리적으로 안조직의 긴장을 가져오게 되고 이로 인해 맥락막 허혈과 망막색소상피 위축, 혈관내피세포 성장인자 분비가 나타나 맥락막 신생혈관의 형성을 촉진시키는 것으로 알려졌다.¹ 따라서 이와 같은 기전은 근시성 맥락막 신생혈관의 Anti-VEGF 유리체강내 주입술의 치료 효과를 뒷받침해주며 직접 레이저 광응고술이나 광역학치료에서 나타나는 광응고 반흔, 맥락막 위축과 같은 부작용 없이 반복적인 사용이 가능하여 근시성

맥락막 신생혈관의 치료로서 많이 사용되고 있다.³⁰ 현재 널리 이용되는 Anti-VEGF에는 bevacizumab과 ranibizumab이 있는데 Gharbiya et al³¹은 bevacizumab과 ranibizumab 치료 효과를 비교한 연구에서 두 군 모두 유의한 시력 향상을 보였으며 중심 망막 두께 감소나 형광 안저 촬영상 누출 부위 호전과 같은 치료 효과에는 차이가 없음을 보고하였다.

근시성 맥락막 신생혈관에 대한 PDT와 Anti-VEGF 치료 효과에 관한 비교 연구 결과들을 보면 Matsuo et al³²은 PDT로 치료 받은 20안, Anti-VEGF로 치료 받은 22안에서 6개월 이상 경과관찰한 결과 Anti-VEGF가 PDT 치료보다 유의한 시력 향상이 있었음을 보고하였다. 한편 Ikuno et al³³이 bevacizumab 유리체강내 주입술을 시행 받은 11안과 PDT를 받은 20안의 치료 효과를 비교한 연구에서 치료 후 1년까지는 bevacizumab 유리체강내 주입술을 시행 받은 그룹에서 시력 향상이 유의하였으나 1년 6개월, 2년째 시력 결과에는 두 그룹 간의 시력 차이가 유의하지 않았다고 보고하였다. Peiretti et al³⁴이 bevacizumab으로 치료 받은 21안을 4년 이상 경과관찰한 결과 71.4%에서 스넬렌 시력으로 1줄 이상 시력 호전을 보였다고 하였으나 아직까지 Anti-VEGF의 장기간 치료 효과에 대해서는 명확하게 입증되지는 않았다.

근시성 맥락막 신생혈관에서 광역학 치료 후 시력 예후는 연령과 관계되는 것으로 보이며 연령이 높을수록 치료 후 시력 예후는 좋지 않은 것으로 알려졌다.^{13,16,35} 그리고 Anti-VEGF 유리체강내 주입술 후 시력 예후는 연령이 높을수록, 주입횟수와 망막하 삼출물이 많을수록, 병변의 크기가 클수록, 술 전 시력이 나쁠수록, 위축성 변화가 많을수록 좋지 않다고 보고되어 있다.³⁶ 근시성 맥락막 신생혈관의 자연 경과에서 뿐만 아니라 치료 후 시력 예후와 관련하여 연령이 예측 인자로서 많이 제시되고 있는데 이는 나이가 많은 환자일수록 질병의 경과를 오래 밟았을 가능성이 높기 때문으로 생각한다.³⁷ 하지만 연령이 근시성 맥락막 신생혈관에 대한 치료 후 시력 예측 인자로서 적합하지 않다는 의견도 제시되었는데 Nakanishi et al³⁸은 bevacizumab 유리체강내 주입술 후 2년 경과관찰한 결과 시력 예후를 예측하는 인자로서는 맥락막 신생혈관의 크기가 가장 유용하며 연령은 별다른 관련성이 없다고 보고하였다.

본 연구에서는 단변량 선형회귀분석법을 이용하여 근시성 맥락막 신생혈관의 치료 후 시력예후와 관련된 것으로 생각되는 여러 예측인자들을 선별한 뒤 다변량 선형회귀분석을 시행하였다. 그 결과 연령, 치료 후 1개월째 BCVA, 치료방법이 근시성 맥락막 신생혈관 치료 후 1년째 시력과 유의한 수준의 연관성을 보였다(각각 $p=0.033$, $p<0.001$,

$p=0.044$, multivariate linear regression analysis). 한편 PDT 단독 치료, Anti-VEGF 단독 치료, PDT와 Anti-VEGF 병합치료 모두 치료 후 유의한 수준으로 1년째 평균 BCVA 향상을 보여 3가지 치료 방법 모두 치료 후 1년 정도는 근시성 맥락막 신생혈관에 치료 효과가 유지됨을 알 수 있었다($p<0.01$, Wilcoxon signed rank test). 세 그룹간의 치료 효과는 그룹간 유의한 차이를 보였으며 PDT와 Anti-VEGF의 병합치료에 비해 Anti-VEGF 단독치료가 좀더 좋은 시력 결과를 보였다. PDT를 시행 받은 환자들의 장기간 시력 예후나 해부학적 결과에 대한 이전의 연구결과들을 바탕으로 생각해 볼 때 PDT로 인한 맥락막 위축 진행에 의해 병합치료의 상승 효과가 저해 받았을 것으로 생각한다. 본 연구에서 PDT와 Anti-VEGF 유리체강내 주입술 병합치료시 PDT 레이저 조사시간을 줄여 치료를 시행하였음에도 병합치료군보다 Anti-VEGF 단독 치료를 받은 경우에서 좀더 나은 시력 예후를 보인 결과도 이와 비슷한 맥락으로 해석될 수 있다. 또한 근시성 맥락막 신생혈관의 시력 예후는 맥락막 위축 진행뿐만 아니라 섬유성 변화와도 관련되는데 Anti-VEGF 유리체강내 주입술은 비록 장기간은 아니더라도 잠재적인 맥락막 신생혈관의 발생을 억제함으로써 섬유성 변화로의 진행을 늦출 수 있다는 점도 Anti-VEGF 단독 치료 효과의 우수성에 기여할 것으로 생각한다.

하지만 비록 통계학적 유의성은 있었으나 본 연구의 각 그룹별 대상환자 수가 적기 때문에 그 결과를 일반화하기에는 무리가 따를 것으로 생각하며, 더 많은 수의 환자를 대상으로 하여 치료 방법에 따른 결과의 차이를 비교해 보는 것이 필요할 것이다. 또한 후향적 연구의 특성상, 본 연구에 포함된 환자들에 대한 치료 방법의 선택이 무작위 배정(randomization)이 되지 않았고, 치료를 받게 된 시기에 따라 이용 가능한 치료법의 차이가 있었기 때문에 선택편향(selection bias)이 개입되었을 가능성이 높다.

본 연구가 대상자 수가 많지 않고 1년 정도의 비교적 짧은 경과관찰 기간이라는 한계점이 있으나 근시성 맥락막 신생혈관 치료 후 시력 예후와 관련된 예측 인자들을 통계학적으로 분석하여 치료 전 최대교정시력에 대한 기존에 보고된 몇몇 연구들의 관점에서 벗어나 치료 후 1개월째 BCVA가 근시성 맥락막 신생혈관 치료 후 시력 예후 예측인자로서 더 유용함을 제시하였다. 즉 치료 후 1개월째 BCVA가 치료에 대한 초기 치료 반응 정도를 파악하는 지표가 될 수 있으므로 근시성 맥락막 신생혈관 치료 후 시력 예후 예측인자로서 적합할 것으로 생각한다. 결론적으로 근시성 맥락막 신생혈관에서 40세 미만의 젊은 연령과 처음 치료 후 1개월째 최대교정시력은 근시성 맥락막 신생혈관의

치료 후 좋은 시력 예후를 반영하는 예측인자가 될 수 있다.

참고문헌

- 1) Grossniklaus HE, Green WR. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina* 1992;12:127-33.
- 2) Hotchkiss ML, Fine SL. Pathologic myopia and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1981;91:177-83.
- 3) Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2003;87:570-3.
- 4) Bottoni F, Tilanus M. The natural history of juxtafoveal and subfoveal choroidal neovascularization in high myopia. *Int Ophthalmol* 2001;24:249-55.
- 5) Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, et al. Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up. *Ophthalmology* 2003;110:1297-305.
- 6) Yoshida T, Ohno-Matsui K, Ohtake Y, et al. Long-term visual prognosis of choroidal neovascularization in high myopia: a comparison between age groups. *Ophthalmology* 2002;109:712-9.
- 7) Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial - VIP report no. 3. *Ophthalmology* 2003;110:667-73.
- 8) Lam DS, Chan WM, Liu DT, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularisation of pathologic myopia in Chinese eyes: a prospective series of 1 and 2 year follow up. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:1315-9.
- 9) Schnurrbusch UE, Jochmann C, Wiedemann P, Wolf S. Quantitative assessment of the long-term effect of photodynamic therapy in patients with pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:829-33.
- 10) Pece A, Isola V, Vadalà M, Matranga D. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: long-term study. *Retina* 2006;26:746-51.
- 11) Chen YS, Lin JY, Tseng SY, et al. Photodynamic therapy for Taiwanese patients with pathologic myopia: a 2-year follow-up. *Retina* 2007;27:839-45.
- 12) Cohen SY. Anti-VEGF drugs as the 2009 first-line therapy for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina* 2009;29:1062-6.
- 13) Byeon SH, Kwon OW, Lee SC, et al. Indocyanine green angiographic features of myopic subfoveal choroidal neovascularization as a prognostic factor after photodynamic therapy. *Korean J Ophthalmol* 2006;20:18-25.
- 14) Kuo JZ, Ong FS, Yeung L, et al. Predictive factors for visual outcome to intravitreal bevacizumab in young Chinese patients with myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2011;31:1835-40.
- 15) Yoon JU, Kim YM, Lee SJ, et al. Prognostic factors for visual outcome after intravitreal anti-vegf injection for naive myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2012 [Epub ahead of print].
- 16) Axer-Siegel R, Ehrlich R, Yassur Y, et al. Photodynamic therapy for age-related macular degeneration in a clinical setting: visual results and angiographic patterns. *Am J Ophthalmol* 2004;137:258-64.
- 17) Hampton GR, Kohen D, Bird AC. Visual prognosis of disciform

- degeneration in myopia. *Ophthalmology* 1983;90:923-6.
- 18) Secrétan M, Kuhn D, Soubrane G, Coscas G. Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia: natural history and laser treatment. *Eur J Ophthalmol* 1997;7:307-16.
- 19) Brancato R, Pece A, Avanza P, Radrizzani E. Photocoagulation scar expansion after laser therapy for choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Retina* 1990;10:239-43.
- 20) Pece A, Brancato R, Avanza P, et al. Laser photocoagulation of choroidal neovascularization in pathologic myopia: long-term results. *Int Ophthalmol* 1994-1995;18:339-44.
- 21) Ruiz-Moreno JM, Montero JA. Long-term visual acuity after argon green laser photocoagulation of juxtafoveal choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:117-22.
- 22) Virgili G, Varano M, Giacomelli G, et al. Photodynamic therapy for nonsubfoveal choroidal neovascularization in 100 eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 2007;143:77-82.
- 23) Pece A, Vadalà M, Isola V, Matranga D. Photodynamic therapy with verteporfin for juxtafoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: a long-term follow-up study. *Am J Ophthalmol* 2007;143:449-54.
- 24) Gibson J. Photodynamic therapy with verteporfin for juxtafoveal choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia. *Eye (Lond)* 2005;19:829-30.
- 25) Lam DS, Liu DT, Fan DS, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for juxtafoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia-1-year results of a prospective series. *Eye (Lond)* 2005;19:834-40.
- 26) Gelissen F, Inhoffen W, Hermann A, et al. Verteporfin photodynamic therapy for extrafoveal choroidal neovascularisation in pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:926-30.
- 27) Chan WM, Lai TY, Wong AL, et al. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2007;91:174-9.
- 28) Marticorena J, Gomez-Ulla F, Fernandez M, et al. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetate for the treatment of myopic subfoveal choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;142:335-7.
- 29) Rishi P, Rishi E, Venkataraman A, et al. Photodynamic monotherapy or combination treatment with intravitreal triamcinolone acetate, bevacizumab or ranibizumab for choroidal neovascularization associated with pathological myopia. *Indian J Ophthalmol* 2011;59:242-6.
- 30) Manzano RP, Peyman GA, Khan P, Kivilem M. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006;26:257-61.
- 31) Gharbiya M, Giustolisi R, Allievi F, et al. Choroidal neovascularization in pathologic myopia: intravitreal ranibizumab versus bevacizumab-a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol* 2010;149:458-64.
- 32) Matsuo M, Honda S, Matsumiya W, et al. Comparison between anti-vascular endothelial growth factor therapy and photodynamic therapy for myopic choroidal neovascularization. *Eur J Ophthalmol* 2012;22:210-5.
- 33) Ikuno Y, Nagai Y, Matsuda S, et al. Two-year visual results for older Asian women treated with photodynamic therapy or bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2010;149:140-6.
- 34) Peiretti E, Vinci M, Fossarello M. Intravitreal bevacizumab as a treatment for choroidal neovascularisation secondary to myopia: 4-year study results. *Can J Ophthalmol* 2012;47:28-33.
- 35) Axer-Siegel R, Ehrlich R, Weinberger D, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in high myopia in a clinical setting: visual outcome in relation to age at treatment. *Am J Ophthalmol* 2004;138:602-7.
- 36) Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, et al. Intravitreal Bevacizumab for choroidal neovascularization attributable to pathological myopia: one-year results. *Am J Ophthalmol* 2009;147:94-100.
- 37) Gharbiya M, Allievi F, Mazzeo L, Gabrieli CB. Intravitreal bevacizumab treatment for choroidal neovascularization in pathologic myopia: 12-month results. *Am J Ophthalmol* 2009;147:84-93.
- 38) Nakanishi H, Tsujikawa A, Yodoi Y, et al. Prognostic factors for visual outcomes 2-years after intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Eye (Lond)* 2011;25:375-81.

=ABSTRACT=

Predictive Factors for Visual Outcome after Treatment for Myopic Choroidal Neovascularization

Ha Na Oh, MD¹, Joo Eun Lee, MD, PhD², Hyun Woong Kim, MD, PhD¹, Il Han Yun, MD, PhD¹

Department of Ophthalmology, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine¹, Busan, Korea

Department of Ophthalmology, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine², Busan, Korea

Purpose: To determine predictive factors associated with visual outcome after treatment for myopic choroidal neovascularization (mCNV).

Methods: Medical records of the patients who underwent photodynamic therapy (PDT), intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (Anti-VEGF) injection, or combination therapy of PDT and Anti-VEGF for myopic CNV, and followed up for more than a year, were reviewed retrospectively. Multiple linear regression analyses were performed to evaluate the predictive factors significantly associated with the visual outcome at 1 year after the treatment.

Results: Mean best-corrected visual acuity (BCVA) of 45 eyes of 45 patients showed statistically significant improvement 1 year after the treatment with a mean of 3.5 line improvement ($p < 0.01$, Wilcoxon signed rank test). Age, 1-month BCVA after treatment and treatment type appeared to be associated with the 1-year visual outcome after treatment for mCNV ($p = 0.033$, $p < 0.001$, and $p = 0.044$, respectively, multivariate linear regression analysis).

Conclusions: Younger age (less than 40 years), better 1-month BCVA after treatment, intravitreal Anti-VEGF monotherapy were associated with improved visual outcome after treatment for mCNV. In particular, 1-month BCVA after treatment is a useful indicator to predict therapeutic response after treatment for mCNV.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(4):610-617

Key Words: Anti-VEGF, Bevacizumab, Myopic CNV, PDT, Ranibizumab

Address reprint requests to **Il Han Yun, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Inje University Busan Paik Hospital

#75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 614-735, Korea

Tel: 82-51-890-6016, Fax: 82-51-890-6329, E-mail: ihyun@inje.ac.kr