

결절맥락막혈관병증에서 중심맥락막두께에 따른 애플리버셉트 유리체강내주입술의 효과 분석

Analysis of Efficacy of Intravitreal Aflibercept According to Subfoveal Choroidal Thickness in Polypoidal Choroidal Vasculopathy

이동훈 · 정성용 · 문종원 · 이준엽 · 사공민

Donghun Lee, MD, Seongyong Jeong, MD, Jongwon Moon, MD, Junyeop Lee, MD, PhD, Min Sagong, MD, PhD

영남대학교 의과대학 안과학교실

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

Purpose: To evaluate the effect of intravitreal aflibercept according to subfoveal choroidal thickness in patients with polypoidal choroidal vasculopathy (PCV).

Methods: We retrospectively analyzed the medical records of 60 eyes from 60 patients with PCV treated with intravitreal aflibercept. The patients were followed for at least 6 months after the first injection. Using software, subfoveal choroidal thickness was manually measured as the distance from the hyper-reflective line of Bruch's membrane to the choriocleral interface on optical coherence tomography. The patients were divided into three groups based on subfoveal choroidal thickness. Visual acuity, subfoveal choroidal thickness, central macular thickness and largest pigment epithelial detachment (PED) height, polyp regression rate, and dry macula rate were evaluated to analyze the anatomical and functional outcomes.

Results: Baseline mean subfoveal choroidal thickness were $178.50 \pm 28.42 \mu\text{m}$ in the thin group (14 eyes, 23.3%), $287.03 \pm 43.58 \mu\text{m}$ in the medium group (33 eyes, 55.0%), and $379.77 \pm 17.09 \mu\text{m}$ in the thick group (13 eyes, 21.7%). Baseline age, sex, visual acuity, central macular thickness, and the largest PED height did not differ significantly among the three subgroups. Only the thin group showed significant improvement of visual acuity at 6 months ($p = 0.005$). Subfoveal choroidal thickness, central macular thickness, and largest PED height were significantly decreased after treatment in all subgroups and did not differ among the subgroups. Compared with the other groups, the thin subfoveal choroidal thickness group showed higher polyp regression rate at 3 months and higher dry macula rate at 6 months ($p = 0.013$ and $p = 0.004$, respectively).

Conclusions: Intravitreal aflibercept injection was effective for the treatment of PCV, and thin subfoveal choroidal thickness was associated with better anatomical and functional outcomes.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(10):1577-1585

Keywords: Aflibercept, Choroidal thickness, Polypoidal choroidal vasculopathy

결절맥락막혈관병증(polypoidal choroidal vasculopathy,

PCV)은 맥락막의 이상혈관망 및 그 말단의 결절 형태의 확장을 특징으로 하는 질환으로, 인도시아닌그린혈관조영술(indocyanine green angiography, ICGA) 검사에서 그러한 특징적인 소견이 발견되면 진단할 수 있다.¹ 결절맥락막혈관병증은 전형적인 나이관련황반변성(typical age-related macular degeneration, AMD)에 비해 양호한 자연경과를 보이지만,² 반복적인 재발로 인해 망막색소상피박리(pigment

■ Received: 2016. 6. 9. ■ Revised: 2016. 7. 1.

■ Accepted: 2016. 9. 13.

■ Address reprint requests to Min Sagong, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Hospital,
#170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea
Tel: 82-53-620-3443, Fax: 82-53-626-5936
E-mail: msagong@ynu.ac.kr

© 2016 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

epithelial detachment, PED)의 변화, 망막하출혈, 유리체출혈 및 원반반흔 등을 일으켜 영구적인 시력저하를 초래하기도 한다.³

결절맥락막혈관병증에 대한 치료로는 전형적인 나이관련황반변성에서처럼 라니비주맵, 베바시주맵 등의 기존의 항혈관내피성장인자(anti vascular endothelial growth factor, VEGF) 약제들이 삼출을 감소시키고 시력을 유지할 수 있어 효과적인 치료제로 사용되어 왔다. 그러나 이러한 라니비주맵 치료에도 삼출의 직접적인 원인이 되는 결절이 완전히 폐쇄되는 비율은 20-40%에 그쳐 그 효과가 제한적이다.⁴ 반면, 광역학치료는 결절 폐쇄율이 70% 이상으로 그 효과가 우수하지만 황반하출혈, 망막하출혈, 색소상피위축 또는 찢어짐 등의 위험이 있다.⁵ 따라서 결절맥락막혈관병증의 아형과 치료 반응에 따라 라니비주맵과 광역학치료의 병합요법이 추천되기도 한다. 최근 개발된 애플리버셉트의 경우 결절 폐쇄율이 50-75%로 라니비주맵에 비해 효과적이고 광역학치료로 인한 합병증의 위험 부담이 적으며 PED에 효과적인 것으로 알려져 단독치료 요법에 의한 연구 결과들이 증가하고 있다.⁶⁻⁹

결절맥락막혈관병증의 병태생리는 정확하게 밝혀지지는 않았지만 맥락막 혈관의 이상과 밀접한 연관성이 있다.^{1,10-12} 내측 맥락막 혈관의 이상 때문에 발생한다는 연구 결과가 있으며¹² 맥락막 모세혈관의 정수압의 증가와 그로 인한 투과성 증가가 결절맥락막혈관병증의 발생에 기여한다는 보고들도 있다.^{10,11,13} 최근에는 전체 맥락막두께의 증가와 상대적인 맥락막 모세혈관층 두께의 감소를 특징으로 하는 질환군(pachychoroidal disease)과도 밀접한 연관성이 있다는 가설이 제시되었다.¹⁴⁻¹⁷ 실제로 결절맥락막혈관병증에서 중심맥락막두께는 정상안과 나이관련황반변성에 비해 두꺼운 것으로 알려져 있어 이러한 가설을 뒷받침한다.¹⁸ 그러나 pachychoroid 질환군일지라도 맥락막모세혈관층의 위축으로 인해 전체 맥락막두께는 다양할 수 있으며¹⁹ 그러한 질환군에 포함되는 결절맥락막혈관병증에서도 중심맥락막두께는 다양한 범위로 보고되기도 하였다.^{13,20}

중심맥락막두께의 증가가 인도시아닌그린혈관조영술 검사에서 관찰되는 맥락막혈관의 과투과성(vascular hyperpermeability)을 반영한다는 연구 결과 이후,^{11,13} 다양한 맥락막혈관질환에서 중심맥락막두께와 치료 효과와의 관련성에 관한 연구들이 보고되었다.^{21,22} 라니비주맵 유리체강내주입술 후 치료 효과가 좋은 전형적인 나이관련황반변성 환자군에서 치료에 반응이 없었던 환자군에 비해 치료 전 중심맥락막두께가 두꺼웠고, 초기 중심맥락막두께가 치료 후 시력 예후와도 직접적인 관련성이 있었다.²² 결절맥락막혈관병증에서는 라니비주맵 유리체강내주입술 후 얇은 중

심맥락막두께를 가진 군에서 더 유의한 치료 효과를 보였다.²¹ 한편 라니비주맵에 불응성인 결절맥락막혈관병증 환자를 대상으로 애플리버셉트 주사 후 6개월 뒤 유의하게 중심맥락막두께가 감소된다는 보고는 있으나²³ 현재까지 맥락막두께에 따른 애플리버셉트의 효과 차이에 대한 분석은 보고된 바가 없다. 이에 본 연구에서는 결절맥락막혈관병증에서 애플리버셉트의 치료 효과와 중심맥락막두께와의 연관성에 대해 분석하고자 하였다.

대상과 방법

2013년 11월부터 2015년 7월 사이 본원에서 결절맥락막혈관병증으로 진단 받고 애플리버셉트 유리체강내주입술을 받은 환자 중 최소 6개월간 경과 관찰이 가능하였던 60명 60안의 의무기록을 후향적으로 분석하였으며, 영남대학교병원 임상연구윤리위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 얻었다(IRB File No. 2016-02-038). 이전 혹은 경과 관찰 중 결절맥락막혈관병증으로 광역학치료, 레이저광응고술 혹은 유리체절제술과 같은 수술적 치료를 받은 환자는 대상에서 제외하였고, 결절맥락막혈관병증 외에 나이관련황반변성, 당뇨망막병증, 망막혈관폐쇄와 같은 다른 안과적 질환이 있는 경우 및 현재 중심장액성맥락막병증을 앓고 있는 경우도 제외하였다. 모든 결절맥락막혈관병증 환자에서 애플리버셉트 유리체강내주입술을 한 달 간격으로 3회 연속 주사하였고, 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography, OCT)에서 망막하액이나 망막내액이 남은 경우 두 달 간격으로 부종이 완전 흡수를 보일 때까지 연속 주사를 시행했다. 완전 흡수 이후 빛간섭단층촬영에서 망막하액이나 망막내액이 새롭게 관찰되거나 중심황반두께가 50 μm 이상 증가하는 경우, 최대교정시력의 유의한 저하가 있는 경우 최소 두 달 간격을 두고 재주사하였다.

모든 환자는 주사 후 6개월까지 매달 경과 관찰하였고 이후는 술자의 판단에 따라 경과 관찰 간격을 연장하였다. 모든 경과 관찰에서 안저촬영 및 Heidelberg Spectralis® (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) 빛간섭단층촬영으로 enhanced depth image (EDI)를 얻었고, 형광안저혈관조영(fluorescein angiography, FA)과 인도시아닌그린혈관조영술은 주사 전과 주사 후 3개월째 시행하였으며 이후 술자의 판단에 따라 추가 시행하였다.

중심맥락막두께는 빛간섭단층촬영의 EDI 모드에서 중심와하 맥락막두께를 측정하였고 고반사선의 망막색소상피외층에서부터 내측 공막 경계선까지의 수직거리를 측정하였으며, 중심맥락막두께측정 도구는 Heidelberg eye software version 1.9.10.0 (Heidelberg Engineering, Heidelberg,

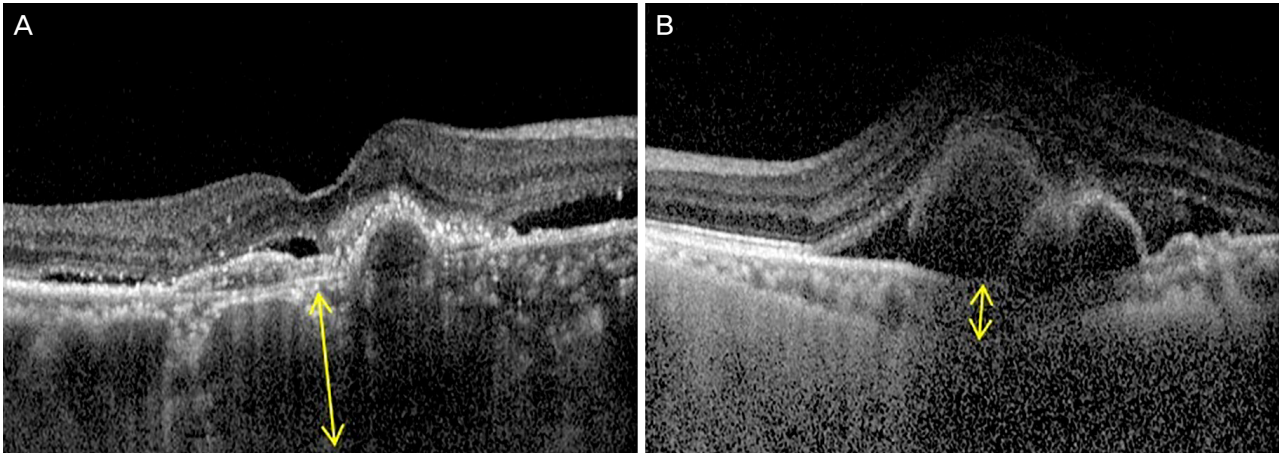


Figure 1. Choroidal thickness was measured manually using a caliper that is provided in the optical coherence tomography device. The choroidal thickness (yellow arrow) was defined as the vertical distance between Bruch's membrane and the chorioscleral interface. (A) Thick choroidal thickness. (B) Thin choroidal thickness.

Germany)에서 제공되는 caliper를 이용하였다(Fig. 1). 중심 맥락막두께에 따라 세 군으로 나누었는데, 전체 평균 중심 맥락막두께의 +1 표준편차 이상인 환자군을 두꺼운 군, ± 1 표준편차 이내의 환자군을 중간 군, -1 표준편차 이하인 군을 얇은 군으로 분류하였다. 세 군으로 나눈 후 주사 전과 주사 3개월, 6개월 후의 최대교정시력, 중심맥락막두께, 중심황반두께 및 최대 망막색소상피박리 높이, 완전 결절 폐쇄율, 황반부종 소실률 등을 비교 분석하였다. 결절의 완전 폐쇄는 인도시아닌그린혈관조영술에서 결절이 완전히 사라지거나 작은 과형광 반점으로 크기가 줄고 안저검사에서 삼출병변이 감소한 경우를 기준으로 하였고, 황반부종 소실률(dry macula rate)은 망막색소상피박리를 제외한 어떠한 삼출성 병변도 관찰되지 않는 경우로 판단하였다. 세 군 간의 초진 시 인도시아닌그린혈관조영술 상 결절의 위치는 중심과 아래(subfovea), 중심과 부근(parafovea), 중심과 주위(perifovea), 중심과 바깥(outside from perifovea)으로 구분하였고 범위는 중심과 아래에서 1 mm에서 3 mm 범위 이내를 중심과 부근, 3 mm에서 5 mm 범위 이내를 중심과 주위, 이외에 위치한 경우를 중심과 바깥으로 정의하였다.

통계분석은 SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 세 군 간의 비교는 analysis of variance (ANOVA) test 및 사후분석으로 Tukey method를 이용하였다. 60명 전체 환자에서 주사 3개월, 6개월 후 최대 교정시력의 호전, 중심맥락막두께의 변화, 중심황반두께의 변화, 최대 망막색소상피박리 높이 변화는 Paired *t*-test를 이용하여 $p < 0.05$ 인 경우 통계학적으로 유의하다고 판단하였고, 완전 결절 폐쇄율과 황반부종 소실률은 linear by linear association을 이용하여 유의성을 판단하였다.

결 과

전체 대상군은 남자 51인(85%), 여자 9인(15%)이었고, 평균 연령은 68.63 ± 7.42 세였다. 전체 환자의 초진 시 최대 교정시력(logMAR)은 0.71 ± 0.43 , 평균 중심맥락막두께(μm)는 281.80 ± 77.00 , 평균 중심황반두께(μm)는 456.87 ± 129.39 , 최대 망막색소상피박리의 평균 높이(μm)는 317.02 ± 174.86 이었다. 중심맥락막두께에 따라 세 군으로 나누었을 때 얇은 군 14인(23.3%), 중간 군 33인(55.0%) 두꺼운 군 13인(21.7%)이었으며, 평균 중심맥락막두께(μm)는 얇은 군 178.50 ± 28.42 , 중간 군 287.03 ± 43.58 , 두꺼운 군 379.77 ± 17.09 였다. 중심맥락막두께에 따라 분류한 세 군 간의 초진 시 특징을 비교하였을 때 연령, 성비, 굴절이상, 최대 교정시력, 중심황반두께 및 최대 망막색소상피박리의 높이, 첫 주사 후 6개월 동안의 평균 주사 횟수는 세 군 간 유의한 차이가 없었고, 첫 주사 후 6개월 내에 3회의 주사를 맞은 환자와 4회의 주사를 맞은 환자의 초진 시 중심맥락막두께는 유의한 차이가 없었다(Table 1). 초진 시 망막하 출혈, 망막색소상피박리의 파열과 같은 합병증이 동반된 경우는 없었고, 중간 군 중 6인, 두꺼운 군 중 2인에서 출혈성 망막색소상피박리(hemorrhagic PED)가 관찰되었다.

전체 60인의 치료 전후 변화를 살펴보았을 때 최대교정시력(logMAR)은 치료 3개월째 0.59 ± 0.44 ($p=0.007$), 6개월째 0.56 ± 0.40 로 초진 시와 비교하여 호전되었으며($p<0.001$), 중심맥락막두께(μm)는 치료 3개월째 239.12 ± 77.66 ($p<0.001$), 6개월째 240.20 ± 77.69 로 감소하였다($p<0.001$). 중심황반두께와 최대 망막색소상피박리의 높이 또한 치료 후 3개월과 6개월째 유의한 감소를 보였고(Table 2) 세 군 간의 초진 시 인도시아닌그린혈관조영술 상 결절의 위치, 크기, 개

Table 1. Baseline characteristics

	Total	Thin group	Medium group	Thick group	p-value
Number of patients	60	14 (23.3%)	33 (55.0%)	13 (21.7%)	
Mean F/U period (months)	10.8 ± 4.96	9.50 ± 4.94	10.4 ± 4.74	13.2 ± 5.13	0.130 [†]
Age (years)	68.63 ± 7.42	71.21 ± 7.66	68.03 ± 7.37	67.38 ± 7.21	0.325 [†]
Gender (male:female)	51 (85%):9 (15%)	13:1 (92.9%:7.1%)	28:5 (84.8%:15.2%)	10:3 (76.9%:23.1%)	0.489 [*]
Number of injections for 6 months					
Average number of injection		3.71 ± 0.47	3.82 ± 0.39	3.92 ± 0.28	0.387 [†]
Number of eyes 3 times injected		4 (28.6)	6 (18.2)	1 (7.7)	0.058 [*]
Number of eyes 4 times injected		10 (71.4)	27 (81.8)	12 (92.3)	0.058 [*]
Refractive errors (SE, diopters)	0.56 ± 0.99	0.59 ± 0.81	0.46 ± 1.11	0.77 ± 0.86	0.620 [†]
Baseline VA (log MAR)	0.71 ± 0.43	0.52 ± 0.37	0.75 ± 0.46	0.80 ± 0.36	0.124 [†]
Baseline subfoveal choroidal thickness (μm)	281.80 ± 77.00	178.50 ± 28.42	287.03 ± 43.58	379.77 ± 17.09	<0.001 [†]
Baseline central macular thickness (μm)	456.87 ± 129.39	407.29 ± 100.45	464.03 ± 139.45	492.08 ± 123.18	0.136 [†]
Baseline largest PED height (μm)	317.02 ± 174.86	292.29 ± 145.03	289.09 ± 186.36	414.54 ± 147.56	0.052 [†]

Values are presented as mean ± SD or n (%) unless otherwise indicated.

F/U = follow up; SE= spherical equivalent; VA = visual acuity; PED = pigment epithelial detachment.

^{*}Fisher's exact test; [†]One way analysis of variance (ANOVA); [‡]Pearson Chi square test.

Table 2. Changes of visual acuity, subfoveal thickness, central macular thickness and largest PED height of 60 eyes after intravitreal aflibercept injection

	Baseline	3 months	6 months
VA (log MAR)	0.71 ± 0.43	0.59 ± 0.44	0.56 ± 0.40
p-value		0.007 [*]	<0.001 [*]
Subfoveal choroidal thickness (μm)	281.80 ± 77.00	239.12 ± 77.66	240.20 ± 77.69
p-value		<0.001 [*]	<0.001 [*]
Central macular thickness (μm)	456.87 ± 129.39	288.33 ± 104.92	314.97 ± 97.50
p-value		0.001 [†]	0.001 [†]
Largest PED height (μm)	317.02 ± 174.86	189.50 ± 134.56	187.90 ± 131.71
p-value		<0.001 [*]	<0.001 [*]

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

PED = pigment epithelial detachment; VA = visual acuity.

^{*}Wilcoxon signed rank test; [†]Paired t-test.

Table 3. Comparison of baseline indocyanine green angiography findings among 3 subgroups

	Thin	Medium	Thick	p-value
Location of polyps				0.499 [*]
Subfovea	4 (28.6)	11 (33.3)	3 (23.1)	
Parafovea	9 (64.3)	15 (45.5)	5 (38.5)	
Perifovea	1 (7.1)	6 (18.2)	3 (23.1)	
Outside from perifovea	0 (0)	1 (3.0)	2 (15.4)	
Number of polyps	3.79 ± 3.26	3.15 ± 2.65	3.69 ± 1.70	0.401 [†]
Size of polyps (μm)	150.77 ± 54.62	172.61 ± 73.31	215.00 ± 70.90	0.305 [†]

Values are presented as mean ± SD or n (%) unless otherwise indicated.

^{*}Fisher's exact test; [†]Kruskal-Wallis test.

수를 비교하였을 때 세 군 간 차이는 없었다(Table 3).

최대교정시력(logMAR)은 얇은 군에서는 치료 전 0.52 ± 0.37에서 치료 3개월 후 0.24 ± 0.22, 6개월 후 0.28 ± 0.25로 유의하게 호전되었다($p=0.008$, $p=0.005$). 중간 군에서도 치료 전 0.75 ± 0.46에서 치료 3개월 후 0.66 ± 0.47, 6개월 후 0.65 ± 0.41로 호전되었으나 통계적 유의성은 없었고($p=0.069$, $p=0.063$), 두꺼운 군에서도 치료 전 0.80 ± 0.36에서 치료 3개월 후 0.78 ± 0.34, 6개월 후 0.74 ± 0.34로 호전되었으나

통계적 유의성은 없었다($p=0.924$, $p=0.692$) (Fig. 2).

중심맥락막두께(μm)는 세 군 모두에서 유의한 감소를 보였는데, 얇은 군은 치료 전 178.50 ± 28.42에서 치료 3개월 후 156.21 ± 33.28, 6개월 후 153.07 ± 36.95로 감소하였고($p=0.005$, $p=0.008$), 중간 군은 치료 전 287.03 ± 43.58에서 치료 3개월 후 235.42 ± 57.68, 6개월 후 239.24 ± 52.25로 감소하였으며($p<0.001$, $p<0.001$), 두꺼운 군 또한 치료 전 379.77 ± 17.09에서 3개월 후 337.77 ± 31.32, 6개월 후

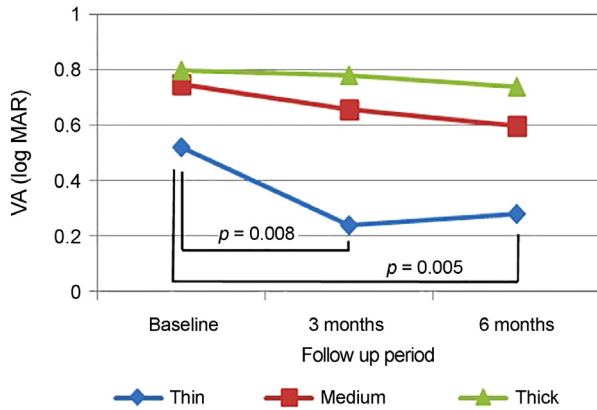


Figure 2. Subtype comparison of changes in best corrected visual acuity (log MAR) after intravitreal aflibercept injection. Thin group patients had statistically significant improvement of best corrected visual acuity at 3 months and 6 months compared to the baseline (3 months $p = 0.008$, 6 months $p = 0.005$, paired t -test). There was no statistically significant improvement in medium group and thick group. VA = visual acuity.

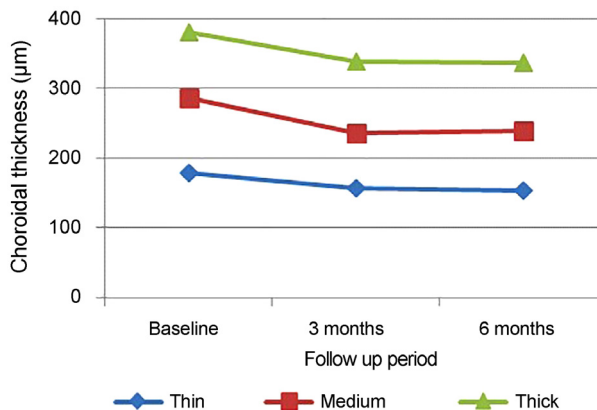


Figure 3. Subtype comparison of changes in subfoveal choroidal thickness (μm) after intravitreal aflibercept injection. Choroidal thickness of all each group significantly decreased at 3 months and 6 months compared to the baseline. No statistical differences were shown among 3 groups for 6 months.

336.46 \pm 44.93로 감소하였다($p < 0.001$, $p < 0.001$) (Fig. 3). 6개월 경과 관찰 기간 동안 세 군 간 중심맥락막두께 감소량은 유의한 차이를 보이지 않았다.

중심황반두께(μm)는 모든 군에서 유의한 호전을 보였는데, 얇은 군은 치료 전 407.29 \pm 100.45에서 치료 3개월 후 256.07 \pm 60.69, 6개월 후 282.29 \pm 69.72로 감소하였고($p = 0.001$, $p = 0.003$), 중간 군은 치료 전 464.03 \pm 139.45에서 치료 3개월 후 283.00 \pm 90.65, 6개월 후 312.67 \pm 99.97 ($p < 0.001$, $p < 0.001$)로 감소하였으며, 두꺼운 군은 치료 전 492.08 \pm 123.18에서 치료 3개월 후 336.62 \pm 156.21, 6개월 후 356.00 \pm 108.32로 감소하였다($p < 0.001$, $p = 0.011$). 또한 최대 망막

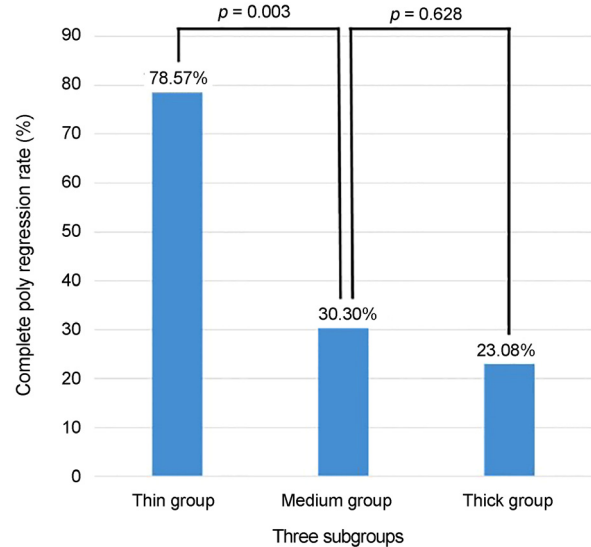


Figure 4. Subtype comparison of complete polyp regression rate at 3 months after 1st intravitreal aflibercept injection. The thin subfoveal choroidal thickness group showed higher complete polyp regression rate at 3 months.

색소상피박리의 높이(μm)도 모든 군에서 유의한 감소를 보였는데, 얇은 군은 치료 전 292.29 \pm 145.03에서 치료 3개월 후 176.07 \pm 116.93, 6개월 후 186.21 \pm 115.15로 감소하였고($p = 0.031$, $p = 0.017$), 중간 군은 치료 전 289.09 \pm 186.36에서 치료 3개월 후 152.52 \pm 123.77, 6개월 후 145.82 \pm 130.88 ($p < 0.001$, $p < 0.001$)로 감소하였으며, 두꺼운 군은 치료 전 414.54 \pm 147.56에서 치료 3개월 후 297.85 \pm 129.11, 6개월 후 296.54 \pm 87.12 ($p < 0.001$, $p = 0.003$)로 감소하였다. 6개월 경과 관찰 기간 동안 세 군 간의 중심황반두께 및 최대 망막색소상피박리 높이 변화량은 유의한 차이를 보이지 않았다.

주사 후 3개월째 시행한 인도시아닌그린혈관조영술 소견을 바탕으로 세 군 간 완전 결절 폐쇄율을 비교해 보았을 때 얇은 군은 14안 중 11안에서 결절이 완전히 폐쇄되었고(78.6%), 중간 군은 33안 중 10안(30.3%), 두꺼운 군은 13안 중 3안에서 폐쇄되어(23.1%) 중심맥락막두께가 얇을수록 결절 폐쇄율이 높았으며($p = 0.013$, linear by linear association), 얇은 군과 중간 군 간($p = 0.003$), 얇은 군과 두꺼운 군 간에는 유의한 차이가 있었으나($p = 0.005$) 중간 군과 두꺼운 군 간의 유의한 차이는 없었다($p = 0.628$) (Fig. 4). 상대위험도(relative risk)를 살펴보았을 때 얇은 군은 중간 군에 비해 3개월째 결절이 완전히 폐쇄될 확률이 상대적으로 2.59배 높았고, 두꺼운 군에 비해 상대적으로 3.41배 높았다.

치료 3개월 6개월 후의 황반부종 소실률을 분석했을 때, 치료 3개월 후 얇은 군이 85.7% (12/14안), 중간 군이 36.4% (12/33안),

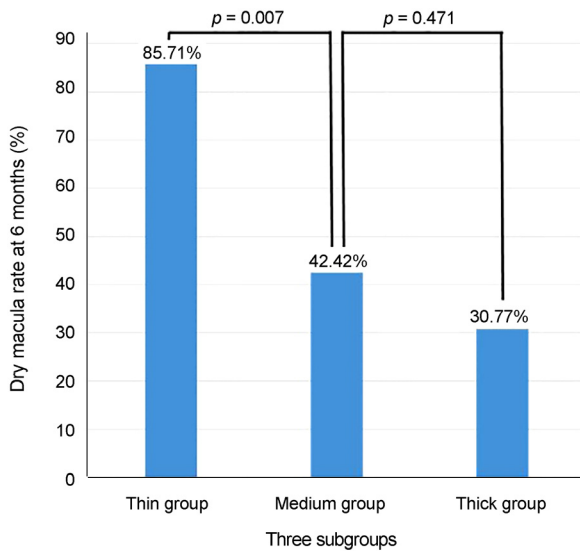


Figure 5. Subtype comparison of anatomical outcomes using dry macula rate at 6 months after 1st intravitreal aflibercept injection. The thin subfoveal choroidal thickness group showed higher dry macula rate at 6 months.

두꺼운 군이 30.8% (4/13안)로 얇은 군의 비율이 가장 높았으며 중심맥락막두께가 얇을수록 소실률이 높았다($p=0.004$, linear by linear association). 치료 6개월 후 얇은 군에서 재발은 없었으며, 중간 군에서는 4안에서 망막하액의 재발 및 3개월째 망막하액이 남아있던 21안 중 6안에서 추가적인 망막하액 소실을 보여 전체적으로 42.4% (14/33안)의 황반부종 소실률을 보였으며, 두꺼운 군에서는 2안에서 망막하액의 재발 및 2안의 추가적인 망막하액 소실을 보여 전체적으로 30.8% (4/13안)의 소실률을 보여 첫 주사 후 6개월째에도 중심맥락막두께가 얇을수록 소실률이 높았다($p=0.004$, linear by linear association). 완전 결절 폐쇄율과 같이 황반부종 소실률도 얇은 군과 중간 군 간($p=0.007$), 얇은 군과 두꺼운 군 간에 유의한 차이가 있었고($p=0.005$) 중간 군과 두꺼운 군 간의 유의한 차이는 없었다($p=0.471$) (Fig. 5). 상대위험도(relative risk)를 살펴보았을 때 얇은 군은 중간 군에 비해 6개월째 삼출성 병변이 소실될 확률이 상대적으로 2.02배 높고, 두꺼운 군에 비해 상대적으로 2.79배 높았다.

고 찰

본 연구에서 결절맥락막혈관병증 환자에 대한 애플리버셉트 유리체강내주입술은 모든 환자에서 치료 6개월째 최대교정시력의 호전 및 중심맥락막두께의 감소 등의 유의한 치료 효과를 보였다. 치료 전 중심맥락막두께에 따라 세 군으로 나누어 비교 분석해 보았을 때, 중간 군 또는 두꺼운 군에서는 치료 6개월 후 시력 호전은 있었으나 통계적 유

의성은 없었으며, 얇은 군에서만 유의한 시력 호전을 보였다. 또한 얇은 군에서 나머지 두 군에 비해 높은 황반부종 소실률 및 완전 결절 폐쇄율을 보이는 등 해부학적으로도 더 좋은 치료 효과를 보였다.

전체 환자의 초진 시 최대교정시력(logMAR)은 0.71 ± 0.43 , 중심황반두께(μm)는 456.87 ± 129.39 로 결절맥락막혈관병증에서 애플리버셉트 유리체강내주입술에 대한 기존 연구들의 초진 시 환자 특성과 큰 차이가 없었다.^{24,25} 초진 시 전체 환자의 평균 중심맥락막두께(μm)는 281.80 ± 77.00 로 Lee et al²⁶이 보고한 한국인의 평균 중심맥락막두께인 240.93 ± 55.13 보다 두꺼웠으며, 이는 결절맥락막혈관병증 환자의 평균 중심맥락막두께는 정상안에 비해 두껍다는 기존의 연구와 일치하였다.²⁷ 또한 치료 6개월 후 최대교정시력 상승 및 중심황반두께 감소 등의 기능적 및 해부학적 호전을 보였는데, Inoue et al²⁵이 16안의 결절맥락막혈관병증 환자를 대상으로 한 애플리버셉트 유리체강내주입술에 대한 연구에서 치료 6개월 후 유의한 최대교정시력의 호전을 보고하였으며, Yang et al²⁴ 또한 16안의 결절맥락막혈관병증 환자를 대상으로 한 국내의 연구에서 치료 3개월 후 유의한 기능적 및 해부학적 호전을 보고하여 일치하는 결과를 보여주었다.

중심맥락막의 두께가 두꺼운 군은 얇은 군에 비해 기능적 및 해부학적 호전 정도가 낮았는데, 이는 두꺼운 중심맥락막두께를 가진 결절맥락막혈관병증 환자에서 높은 정수압 및 과투과성에 의해 혈관류로부터의 삼출물이 더 많아서일 가능성이 있다. 이는 다른 연구들의 결과와 일치하는데, Koizumi et al¹³은 혈관의 과투과성을 보이는 환자에서 맥락막이 유의하게 두꺼우며 라니비주맙 유리체강내주입술의 치료 효과가 낮다고 하였으며, Shin et al²¹은 중심맥락막두께가 두꺼운 군에서 얇은 군에 비해 라니비주맙 유리체강내주입술 후 해부학적 호전 정도가 낮다고 하였다. 본 연구에서도 얇은 군은 다른 두 군에 비해 기능적 및 해부학적으로 유의한 호전을 보였고 3개월째 완전 결절 폐쇄율과 6개월째 황반부종 소실률도 두꺼운 군에 비해 높았는데 이는 크게 세 가지 기전을 생각해 볼 수 있다. 첫 번째, 얇은 군에서 다른 두 군에 비해 맥락막 혈관의 과투과성이 적어서일 가능성이 있고,²¹ 두 번째로 약동학적으로 얇은 군에서 유리체강내에 투여된 애플리버셉트가 결절까지 도달하는 유효 농도가 높으며, 맥락막 혈류에 의한 소멸이 상대적으로 적어 장기간 지속됨에 따라 결절이 효과적으로 폐쇄되었을 가능성, 마지막으로 얇은 군의 병태생리가 나머지 군과 다를 가능성이 있다.

최근 pachychoroidal disease에 대한 개념이 갱신되고 있는데, 전체 맥락막두께가 증가한 경우뿐만 아니라, 전체 맥

락막두께는 두껍지는 않지만 외측 맥락막에 확장된 혈관 (pachyvessel)이 존재하면서 인접한 맥락막 모세혈관층이 얇아져 맥락막의 기능적 변화가 있는 경우도 pachychoroidal disease의 범위에 포함된다.¹⁹ 그러나 본 연구에서는 얇은 맥락막두께에 분류된 환자군에서 외측망막의 확장된 혈관 소견은 명확히 발견되지 않아, 일반적으로 맥락막 과투과 성이나 색소상피병변에 의해 발병하는 pachychoroidal disease의 범주로 설명되지는 않으며, 그 외의 다른 병리 기전에 의할 수도 있음을 시사한다.

그러한 결절맥락막혈관병증의 새로운 병리기전에 관한 연구의 일환으로, 결절맥락막혈관병증을 맥락막 과투과성에 의해 발생하는 전형적인 결절맥락막혈관병증과 맥락막신생혈관(choroidal neovascularization, CNV)의 또 다른 표현형으로 생각되는 결절형 맥락막신생혈관(polypoidal CNV)의 두 가지로 분류하도록 제안하는 연구들도 있다.²⁸⁻³¹ Tanaka et al²⁹은 전형적인 결절맥락막혈관병증군에 비해 결절형 맥락막신생혈관군에서 age-related maculopathy susceptibility gene-2 (ARMS-2)가 유의하게 많이 발견되어 전형적인 나이관련황반변성과의 유사성을 지적하였다. Kawamura et al³⁰은 그러한 결절형 맥락막신생혈관에서 중심맥락막두께가 유의하게 얇다고 하였다. 이러한 연구 결과들을 토대로 중심맥락막두께가 얇은 결절맥락막혈관병증이 전형적인 결절맥락막혈관병증보다는 결절형 맥락막신생혈관에 가까운 가능성이 있고, 따라서 얇은 군의 항혈관내피성장인자에 대한 치료 효과가 두꺼운 군보다 조금 더 좋을 가능성이 있겠다.

또한 치료 반응에 영향을 미칠 수 있는 결절맥락막혈관병증의 병태생리에 관한 설명으로 맥락막 정맥울혈(venous congestion)이 제안되었다. Chung et al³²은 정상에 비하여 결절맥락막혈관병증 환자에서 와류정맥(vortex vein)의 울혈이 많은 빈도로 관찰되며 이는 맥락막두께의 증가와 관련성이 있다고 보고하였다. 따라서 본 연구에서 상대적으로 치료에 대한 반응이 적었던 중간 군 또는 두꺼운 군에서 얇은 군에 비해 추가적으로 맥락막의 정맥울혈 소견이 있을 가능성도 배제할 수 없으며, 이는 향후 초광각 인도시아닌그린혈관조영술 검사를 이용하는 추가적인 연구를 통하여 확인할 필요가 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 후향적 연구이고, 연구에 포함된 환자들이 비교적 짧은 경과 관찰을 가진 환자들이 많아 첫 주사 후 6개월간의 결과만을 분석하여 장기적인 치료 효과를 파악하기 어려웠으며, 건강보험 특성상 3회의 로딩 주사 후 재발하더라도 2달 간격으로 재주사를 할 수밖에 없어 충분한 횟수가 투여되지 못했을 가능성이 있다. 하지만 본 연구는 아시아인에 비교적 많은 결절맥락막혈관병증 환자에서 다른 항혈관내피성장인자보다 결절 폐쇄에 더 효

과적인 것으로 알려진 애플리버셉트를 이용해 중심맥락막 두께에 따른 치료 효과를 처음으로 분석했다는 의미가 있다. 추후 결절맥락막혈관병증 환자에서 애플리버셉트 유리체강내주입술 후 분지혈관망의 변화를 중심맥락막두께에 따라 비교 분석하는 연구도 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구는 기존의 연구들과 마찬가지로 결절맥락막혈관병증에서 애플리버셉트 유리체강내주입술은 최대교정시력의 호전, 망막하액 및 내액의 감소, 혈관류 폐쇄 등의 유의한 치료 효과를 보였다. 하지만 중심맥락막두께에 따라 나누어 분석해 보았을 때, 중심맥락막두께가 얇을수록 좀 더 유의한 기능적 및 해부학적 호전을 보였다. 따라서 애플리버셉트 유리체강내주입술은 결절맥락막혈관병증의 치료에 있어서 효과적이며, 중심맥락막두께는 그 치료 효과를 예측하는 데 도움을 줄 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina* 1990;10:1-8.
- 2) Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol* 2004;49:25-37.
- 3) Lee JW, Kim IT. Epidemiologic and clinical characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy in Korean patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:63-74.
- 4) Wong CW, Yanagi Y, Lee WK, et al. Age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Asians. *Prog Retin Eye Res* 2016;53:107-39.
- 5) Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012;32:1453-64.
- 6) Yamamoto A, Okada AA, Kano M, et al. One-year results of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology* 2015;122:1866-72.
- 7) Oishi A, Tsujikawa A, Yamashiro K, et al. One-year result of aflibercept treatment on age-related macular degeneration and predictive factors for visual outcome. *Am J Ophthalmol* 2015;159:853-60.e1.
- 8) Introini U, Casalino G, Triolo G, et al. Stereotactic radiotherapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a pilot study. *Ophthalmologica* 2015;233:82-8.
- 9) Inoue M, Yamane S, Taoka R, et al. Aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy: as needed versus fixed interval dosing. *Retina* 2016;36:1527-34.
- 10) Sasahara M, Tsujikawa A, Musashi K, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy with choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol* 2006;142:601-7.
- 11) Jirarattanasopa P, Ooto S, Nakata I, et al. Choroidal thickness, vascular hyperpermeability, and complement factor H in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy.

- Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:3663-72.
- 12) Yuzawa M, Mori R, Kawamura A. The origins of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2005;89:602-7.
- 13) Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T, Kinoshita S. Relationship between clinical characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol* 2013;155:305-13.e1.
- 14) Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Gómez-Ulla F, et al. Pachychoroid diseases of the macula. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2014;3:111-5.
- 15) Kuroda S, Ikuno Y, Yasuno Y, et al. Choroidal thickness in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2013;33:302-8.
- 16) Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina* 2015;35:1-9.
- 17) Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina* 2013;33:1659-72.
- 18) Yang LH, Jonas JB, Wei WB. Optical coherence tomographic enhanced depth imaging of polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2013;33:1584-9.
- 19) Balaratnasingam C, Lee WK, Koizumi H, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: a distinct disease or manifestation of many? *Retina* 2016;36:1-8.
- 20) Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011;118:840-5.
- 21) Shin JY, Kwon KY, Byeon SH. Association between choroidal thickness and the response to intravitreal ranibizumab injection in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2015;93:524-32.
- 22) Kang HM, Kwon HJ, Yi JH, et al. Subfoveal choroidal thickness as a potential predictor of visual outcome and treatment response after intravitreal ranibizumab injections for typical exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1013-21.
- 23) Saito M, Kano M, Itagaki K, et al. Switching to intravitreal aflibercept injection for polypoidal choroidal vasculopathy refractory to ranibizumab. *Retina* 2014;34:2192-201.
- 24) Yang H, Jeon HM, Kim SW, et al. Short-term efficacy of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1728-35.
- 25) Inoue M, Arakawa A, Yamane S, Kadonosono K. Short-term efficacy of intravitreal aflibercept in treatment-naïve patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2014;34:2178-84.
- 26) Lee KH, Lee SC, Lee CS. Reproducibility of choroidal thickness in normal Korean eyes using two spectral domain optical coherence tomography. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:1365-70.
- 27) Kim SW, Oh J, Kwon SS, et al. Comparison of choroidal thickness among patients with healthy eyes, early age-related maculopathy, neovascular age-related macular degeneration, central serous chorioretinopathy, and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2011;31:1904-11.
- 28) Yuzawa M. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2012;116:200-31; discussion 232.
- 29) Tanaka K, Nakayama T, Mori R, et al. Associations of complement factor H (CFH) and age-related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) genotypes with subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7441-4.
- 30) Kawamura A, Yuzawa M, Mori R, et al. Indocyanine green angiographic and optical coherence tomographic findings support classification of polypoidal choroidal vasculopathy into two types. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e474-81.
- 31) Coscas G, Lupidi M, Coscas F, et al. Toward a specific classification of polypoidal choroidal vasculopathy: idiopathic disease or subtype of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:3187-95.
- 32) Chung SE, Kang SW, Kim JH, et al. Engorgement of vortex vein and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2013;33:834-40.

= 국문초록 =

결절맥락막혈관병증에서 중심맥락막두께에 따른 애플리버셉트 유리체강내주입술의 효과 분석

목적: 결절맥락막혈관병증 환자에서 중심맥락막두께에 따른 애플리버셉트 유리체강내주입술의 효과 차이를 분석하고자 하였다.

대상과 방법: 본원에서 결절맥락막혈관병증으로 진단 받고 애플리버셉트 유리체강내주입술을 받은 환자 중 6개월 이상 경과 관찰이 가능했던 60명 60안의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 주사 전 측정된 중심맥락막두께에 따라 얇은 군, 중간 군, 두꺼운 군으로 나누고 주사 후 6개월 동안의 최대교정시력, 중심맥락막두께, 중심황반두께 및 최대 망막색소상피박리 높이의 변화와 3개월째 결절 폐쇄율, 6개월째 황반부종 소실률을 비교 분석하였다.

결과: 총 60안 중 얇은 군은 14안(23.3%), 중간 군은 33안(55.0%), 두꺼운 군은 13안(21.7%)이었으며, 주사 전 평균 중심맥락막두께는 각각 $178.50 \pm 28.42 \mu\text{m}$, $287.03 \pm 43.58 \mu\text{m}$, $379.77 \pm 17.09 \mu\text{m}$ 였다. 세 군 간 초진 시 연령, 성비, 최대교정시력, 중심황반두께 및 최대 망막색소상피박리 높이는 유의한 차이가 없었다. 치료 6개월 후 최대교정시력은 얇은 군에서만 유의한 호전을 보였고 ($p=0.005$) 중간 군과 두꺼운 군에서는 호전은 되었지만 통계적 유의성은 없었다($p=0.063$, $p=0.692$). 중심맥락막두께, 중심황반두께 및 최대 망막색소상피박리 높이는 세 군 모두에서 유의한 감소를 보였다. 중심맥락막두께가 얇을수록 첫 주사 후 3개월째 완전 결절 폐쇄율과 6개월째 황반부종 소실률이 높았다($p=0.013$, $p=0.004$).

결론: 애플리버셉트 유리체강내주입술은 결절맥락막혈관병증의 치료에 있어서 효과적이었고, 중심맥락막두께가 얇을수록 더 좋은 치료 결과를 보였다.

〈대한안과학회지 2016;57(10):1577-1585〉
