

결절맥락막혈관병증에서 광역학요법과 항혈관내피세포성장인자 주입술 병합치료의 장기추적 관찰결과

Long-term Results of Reduced-fluence Photodynamic Therapy Combined with Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Polypoidal Choroidal Vasculopathy

한지윤 · 김성우 · 오재령

Ji Yun Han, MD, Seong-Woo Kim, MD, PhD, Jaeryung Oh, MD, PhD

고려대학교 의과대학 안과학교실

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

Purpose: To evaluate the long-term effects of reduced-fluence photodynamic therapy (RF-PDT) combined with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) for polypoidal choroidal vasculopathy (PCV).

Methods: Twenty-two eyes of 21 patients with PCV that were followed up for more than 24 months after RF-PDT and anti-VEGF combination therapy were retrospectively reviewed. The patients received intravitreal anti-VEGF (bevacizumab 1.25 mg, ranibizumab 0.5 mg, or aflibercept 2.0 mg) within 7 days of PDT. Patients were retreated with either RF-PDT and anti-VEGF injection, or with only anti-VEGF injection, as indicated. The main outcome measures were best-corrected visual acuity (BCVA) and central foveal thickness (CFT), which were measured before and after combination therapy.

Results: During follow-up, the mean logMAR BCVA significantly improved from 0.75 at baseline to 0.54 at 12 months and 0.52 at 24 months ($p = 0.009$ and $p = 0.032$, respectively). The mean CFT significantly decreased from 409.8 μm at baseline to 234.1 μm at 12 months and 245.9 μm at 24 months ($p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). In 20 eyes (90.9%), the BCVA remained stable or improved.

Conclusions: The efficacy of this combination therapy for 24 months resulted in stabilized vision and anatomical improvement. RF-PDT combined with intravitreal anti-VEGF injection could be an effective treatment modality for patients with PCV.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(6):646-652

Keywords: Polypoidal choroidal vasculopathy, Reduced fluence photodynamic therapy, Vascular endothelial growth factor

결절맥락막혈관병증(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)은 맥락막의 이상혈관망 및 그 말단의 결절 형태의 확장을 특징으로 하는 질환으로,^{1,2} 전형적인 나이관련황반변성(age-related macular degeneration, AMD)에 비해 양호한

자연경과를 보이지만,^{2,3} 반복적인 재발로 인해 망막색소상 피박리의 변화, 망막하 출혈, 유리체 출혈 및 원반반흔 등을 일으켜 영구적인 시력저하를 초래하기도 한다.^{4,5} PCV에 대한 치료로는 전형적인 나이관련 황반변성에서처럼 유리체강내 항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) 약제를 주사하여 삼출을 감소시키고 시력을 유지할 수 있어 효과적이라는 연구결과들이 많이 발표됐지만, 이러한 주사치료만으로는 삼출의 직접적인 원인이 되는 결절이 완전히 폐쇄되는 비율은 20-40% 정도로 그 효과가 제한적이라고 알려져 있다.^{6,7} 반면, 광감작물질을 이용하여 비정상적인 신생혈관 부위에 선택적으로 특정 파장

■ Received: 2017. 1. 26. ■ Revised: 2017. 4. 24.

■ Accepted: 2017. 5. 20.

■ Address reprint requests to **Seong-Woo Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Korea University Ansan Hospital, #123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea
Tel: 82-31-412-5160, Fax: 82-31-412-4267
E-mail: ksw64723@korea.ac.kr

© 2017 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.

의 레이저가 조사되는 광역학요법(photodynamic therapy, PDT)은 결절 폐쇄율이 70% 이상으로 그 효과가 우수하지만 맥락막허혈, 망막하출혈, 망막색소상피위축 또는 찢어짐 등의 위험이 있다.⁷⁻¹⁰ 따라서 PCV의 아형과 치료 반응에 따라 유리체강내 anti-VEGF 주입술과 PDT의 병합 치료가 추천되기도 하며,^{7,11} PDT로 인한 합병증을 줄이기 위해 ‘절반에너지 광역학요법(reduced fluence photodynamic therapy, RF-PDT)’을 이용하기도 한다.¹²⁻¹⁴

저자들은 현재까지 국내에서 PCV에서 RF-PDT와 유리체강내 anti-VEGF 주입술 병합치료의 안전성과 효과에 대한 장기추적 관찰 결과 보고가 없어 24개월 이상 장기 추적 관찰 시에도 시력 유지와 합병증 발생 등의 측면에서 안전성과 효과가 지속되는지 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2011년 1월부터 2014년 6월까지 본원 안과외래를 방문하여 PCV로 처음 진단받아 RF-PDT와 유리체강내 anti-VEGF 주입술 병합치료를 받은 환자들을 대상으로 본원의 기관윤리심의위원회 승인을 받아 의무기록과 검사기록을 후향적으로 분석하였다. 첫 병합 치료 후 24개월 이상 경과관찰이 가능하였던 환자들을 대상으로 하였고, 다른 망막질환으로 유리체 망막 수술 및 안구 내 주사치료, 레이저 시술 등을 받은 과거력이 있는 경우는 제외하였다. RF-PDT는 절반 에너지를 이용하였다. 체표면적당(m^2) 6 mg의 verteporfin (Visudyne; Novartis Ophthalmics, Basel, Switzerland)을 3 mL/min의 속도로 10분에 걸쳐서 정맥주사를 하고, 5분이 경과한 후에 689 nm 파장의 비온열 다이오드 레이저인 Opal Photoactivator (Coherent, Santa Clara, CA, USA)를 이용하여 83초 동안 300 mW/cm^2 의 세기로 조사하여 25 J/cm^2 의 에너지를 전달하였다. 인도시아닌그린조영술(indocyanine green angiography, ICG; HRA2, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)을 이용하여 분지하는 혈관망과 결절 병변 전체를 포함한 부위의 최대병변직경을 측정하였고 레이저조사범위는 이보다 $1,000\text{ }\mu\text{m}$ 크게 하였다. 병합치료는 첫 번째 RF-PDT 치료 1주 이내에 첫 번째 유리체강내 anti-VEGF 주사를 시행하였으며, 주사치료는 각막가장자리에서 3.0-3.5 mm 떨어진 곳에 30게이지 바늘을 부착한 주사기를 이용하여 유리체강 속으로 무균적으로 주사하였다. 주사약물은 Bevacizumab 1.25 mg/0.05 mL 혹은 Ranibizumab 0.5 mg/0.05 mL 혹은 Aflibercept 2.0 mg/0.05 mL를 사용하였으며, 연속적으로 3회의 부하 요법을 하지 않고 필요에 따라 주사 치료를 시행하였다. 첫 병합 치료 시에는 bevacizumab을 사용하였고, 3회 이상 주사하여

도 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography, OCT) 병변의 호전이 없을 경우 ranibizumab을 사용하였으며, 2014년 9월 이후 aflibercept가 사용 가능해진 이후에는 aflibercept를 사용하였다. 경과관찰 중 빛간섭단층촬영검사(spectral domain optical coherence tomography [SD-OCT]; Spectral OCT/SLO system, Optos OCT SLO, Optos, Scotland)에서 새로운 망막내역 또는 망막하역, 망막색소상피박리가 관찰되거나 중심황반두께가 $100\text{ }\mu\text{m}$ 이상 증가한 경우, 망막색소상피박리의 높이 또는 직경의 증가가 관찰되는 경우, 안저검사에서 새로운 망막출혈이 발생한 경우, 형광안저조영술(fluorescein angiography, FAG)에서 활동성 맥락막신생혈관 소견이 관찰되는 경우, 첫 치료 1달 후에도 OCT상 망막하액이 지속되는 경우 등을 재치료의 기준으로 삼아 어느 하나의 적응증에라도 해당되는 경우 앞서 기술한 방법으로 유리체강내 anti-VEGF 주입술을 시행하였다.¹⁵ OCT 검사상 재발이 없을 경우, 첫 2개월 동안은 매달 경과관찰하고 그 후 3-4개월 간격으로 경과관찰하였다. 6개월 이상 안정된 상태에서 다시 재발하거나 치료 후 6개월 이상 황반부종의 소실이 없을 경우, RF-PDT의 재치료 여부를 결정하였다. FAG와 ICG 검사를 재시행하여 혈관 누출이 있거나 결절이 보일 때 RF-PDT를 앞서 기술한 방법으로 시행하였다. 재치료를 받은 경우에는 경과관찰 간격을 다시 1개월로 줄인 뒤 앞서 기술한대로 늘렸다. 치료 전, 첫 병합치료 시작 후 3, 6, 12, 24개월째의 최대교정시력(snellen), 중심황반두께를 조사하였다. 중심황반두께는 OCT에서 중심부 1 mm 영역의 두께로 정의하였고, 치료 전과 치료 후 최대교정시력을 logMAR로 환산하여 3줄 이상 향상된 경우를 시력의 호전, 3줄 이상 감소한 경우를 시력의 악화, 그 사이인 경우 시력이 유지되었다고 정의하였다. 또한 환자의 나이, 성별, 경과관찰기간, 재치료 횟수, 부작용 발생여부 등에 대해서도 조사하였다. 통계학적인 분석은 SPSS software version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY USA)을 이용한 paired *t*-test를 이용하였으며, 유의확률 *p*값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 의미 있다고 간주하였다.

결 과

PCV로 연구기간 동안 병합치료를 시행받았던 33명 36안 중 치료 후 24개월 이상 경과관찰이 가능하였던 환자는 총 21명 22안(61.1%)으로, 이들의 평균 연령은 69.5 (± 9.4)세, 평균 경과관찰 기간은 39.8 (± 12.3) (범위, 25-61)개월, 24개월 이내에 RF-PDT의 평균 치료 횟수는 1.4 (± 0.6) (범위, 1-3)회, 평균 anti-VEGF 주사 횟수는 4.3 (± 3.1) (범위, 1-13)회로, 치료 첫해에는 평균 2.5 (± 1.6) (범위, 1-8)회였고, 2년차

Table 1. Patient clinical characteristics at baseline, 3, 6, 12, 24 months

Patient No.	Age (years)	Gender	Follow-up months	logMAR BCVA					CFT (μ m)					No. of treatments		Anti-VEGF	VA change
				Base-line	3	6	12	24	Base-line	3	6	12	24	PDT	Anti-VEGF		
1	82	F	61	0.7	0.2	0.2	0.3	0.3	290	155	155	155	155	1	2	Bevacizumab	Improved
2	75	F	59	0.5	0.2	-	0.3	0.2	370	180	-	255	210	2	3	Bevacizumab	Improved
3	81	F	61	0.7	0.4	0.7	1	0.8	340	125	150	330	240	2	6	Bevacizumab	Stable
4	75	F	60	0.5	0.3	0.3	0.3	-	535	185	270	255	-	1	2	Bevacizumab	Stable
5	76	M	37	1.7	0.9	1	0.9	0.6	730	185	145	315	150	2	5	Bevacizumab	Improved
6	63	F	51	1.22	0.5	0.3	0.3	0.3	325	180	180	170	305	1	2	Bevacizumab	Improved
7	83	M	25	0.7	0.5	0.6	0.4	0.6	380	275	320	300	365	1	5	Bevacizumab	Stable
8	79	F	50	0.7	0.5	0.2	0.2	0.4	250	160	140	140	140	1	1	Bevacizumab	Improved
9	57	F	47	0.3	0	0.5	0.1	0.1	650	190	625	165	165	1	3	Bevacizumab	Stable
10	75	M	40	0.2	0.2	-	0.3	0.4	250	250	-	230	360	1	5	Bevacizumab	Stable
11	51	M	38	0	0.2	0	0	0	390	185	185	185	185	1	1	Bevacizumab	Stable
12	63	M	38	0.5	0.3	0.5	0.3	0.5	390	160	270	120	120	2	3	Bevacizumab	Stable
13	70	M	25	1	0.7	0.6	0.7	1.4	430	430	310	400	525	3	13	Bevacizumab, ranibizumab, aflibercept	Decreased
14	64	M	36	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	310	160	160	310	245	1	5	Bevacizumab, aflibercept	Stable
15	73	M	35	0.7	0.4	0.1	0.1	0.1	685	245	275	195	195	1	3	Bevacizumab	Improved
16	64	M	35	0.1	0	0.1	0.2	0.2	340	150	210	265	200	1	7	Bevacizumab, ranibizumab, aflibercept	Stable
17	57	M	34	0.3	0	0	0	0.05	405	180	180	180	345	1	3	Bevacizumab, ranibizumab	Stable
18	79	F	33	0.4	0.6	0.7	0.6	0.4	415	255	425	280	140	1	9	Bevacizumab	Stable
19	69	M	29	1.3	0.9	1	0.9	1	425	170	170	170	365	1	2	Bevacizumab	Improved
20	75	F	31	0.6	0.5	0.5	0.7	0.52	410	150	150	210	220	2	9	Bevacizumab	Stable
21	61	M	27	1	2	1.6	1.4	1.3	175	115	115	115	83	1	1	Bevacizumab	Decreased
22	57	M	25	1.7	3	-	1.22	0.15	520	-	-	405	450	2	5	Bevacizumab	Improved
Average	69.5		39.8	0.75	0.64	0.56	0.54	0.52	409.8	194.5	233.4	234.1	245.9	1.4	4.3		

BCVA = best corrected visual acuity; CFT = central foveal thickness; PDT = photodynamic therapy; VEGF = vascular endothelial growth factor; VA = visual acuity; F = female; M = male.

에는 평균 1.9 (± 2.1) (범위, 0-6)회였다(Table 1).

22안 모두에서 처음 치료 시에는 bevacizumab을 사용하였고, ranibizumab으로 약제를 변경한 경우는 3안, aflibercept로 변경한 경우는 1안이었으며, ranibizumab을 사용하다가 aflibercept가 사용 가능해진 이후에 aflibercept로 변경하여 총 3가지 약제를 모두 사용한 경우는 2안이었다. Bevacizumab 외에 다른 약제를 사용한 경우는 총 4안으로, 약제의 종류에 따른 시력변화는 통계적 유의성을 보이지 않았다.

평균최대교정시력은 치료 전 logMAR 0.75 (± 0.51)에서 치료 후 3개월째 logMAR 0.64 (± 0.73), 6개월째 logMAR 0.56 (± 0.49), 12개월째 logMAR 0.54 (± 0.47), 24개월째 logMAR 0.52 (± 0.47)였고, 치료 전과 비교했을 때 치료시작 6, 12, 24개월 후 평균최대교정시력이 유의하게 향상되었지만($p=0.041$, 0.009 , 0.032 , respectively), 치료시작 3개월 후 평균최대교정시력은 치료 전과 비교해서 유의한 차

이를 보이지 않았다($p=0.272$) (Fig. 1).

평균 중심황반두께는 치료 전 409.8 (± 140.6) μ m에서 치료 후 3개월째 194.5 (± 68.2) μ m, 6개월째 233.4 (± 123.9) μ m, 12개월째 234.1 (± 84.3) μ m, 24개월째 245.9 (± 116.9) μ m였다. 치료 전과 비교하여 치료시작 3개월 후 평균 중심황반두께가 유의하게 감소하였고($p<0.001$), 치료시작 6, 12, 24개월 후까지 지속적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, respectively) (Fig. 2).

이들 중 치료 후 24개월까지 시력이 유지 또는 상승한 눈은 20안(90.9%)이었고, 치료 도중 재발하면서 시력이 감소된 이후에 3개월 이상 재치료를 하여도 초진 시보다 시력이 악화된 눈은 2안(9.1%)이었으며, 그중 1안은 첫 병합치료 시작 후 19개월째에 심한 망막하 출혈이 발생하여 anti-VEGF 재치료를 시행하였고, 2개월 후에 망막하 출혈은 완전히 소실되었으나 시력은 출혈이 발생하기 전만큼 호전되지 않았다. 또 다른 1안은 병합치료 후 중심황반두께는

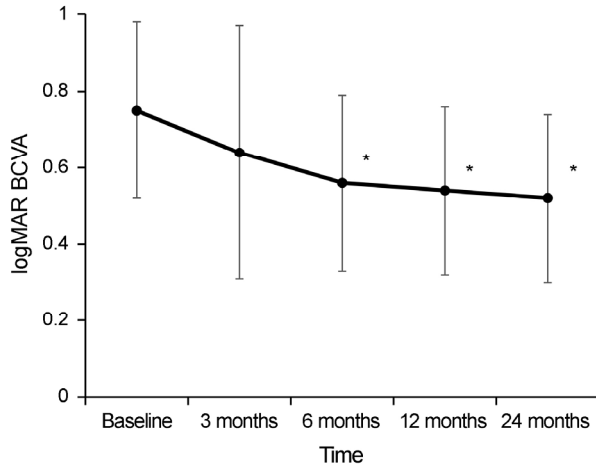


Figure 1. The changes in mean logMAR best-corrected visual acuity (BCVA) over time after combination therapy. The mean logMAR BCVA significantly improved at 6, 12 and 24 months after combination therapy. *Paired *t*-test ($p < 0.05$).

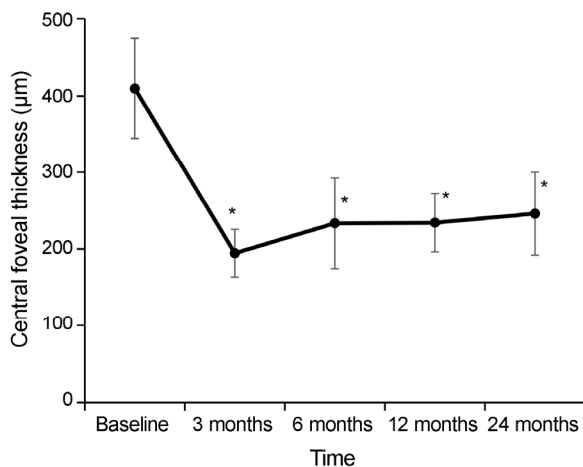


Figure 2. The changes in mean central foveal thickness (CFT) on optical coherence tomography over time after combination therapy. The mean CFT significantly decreased at 3, 6, 12 and 24 months after combination therapy. *Paired *t*-test ($p < 0.05$).

감소하였으나, 치료 후 6개월째에 시세포내외절경계선 소실이 발생하여 이후 시력호전은 거의 없었다.

또한 치료 시작 후 3개월 이상 치료를 중단하여도 OCT 상 재발이나 시력의 감소가 없는 처음 안정된 시기에서 다음 재치료가 시작되기까지 재발 시 평균 간격은 17.5 (±12.8) (범위, 4-46)개월이었으며, ICG 소견을 비교했을 때 총 22안 중 10안(45.5%)에서 24개월 이내에 ICG를 재시행하였고, 10안 중 4안(40%)에서 마지막 ICG 시행 시 polyp이 full regression, 4안(40%)에서 partial regression되었고, 2안(20%)에서는 기존의 polyp이 regression되고 새로운 polyp이 발생하였다. 재시행한 ICG에서 PDT 후 발생할

수 있는 합병증인 choroidal ischemia의 소견을 보이는 경우는 없었고, 그 외에 망막하출혈이나 망막색소상피 위축 또는 찢어짐, 안내염 등의 합병증이 발생한 경우도 없었다.

고 찰

현재 PCV의 치료에 있어 가장 효과적이라고 확립된 방법은 없지만, 최근의 연구 경향을 보면 PDT가 망막에 최소한의 손상을 주면서 효과적인 치료로 사용되고 있으며, PCV에서 PDT 1회 치료 후 1년 이상 경과관찰했을 때 시력이 유지 및 호전된 비율이 80% 이상으로 나이관련황반변성(AMD)에서 보다 더 높고 형광안저조영술에서 형광누출이 AMD에서 보다 PCV에서 더 많이 감소하고 PDT 재치료 횟수도 AMD에서보다 PCV에서 유의하게 더 적었다고 보고하였다.^{16,17} 또한 PCV에서 활동성 결절의 감소나 폐쇄되는 비율이 70% 이상이지만, 분지혈관망의 폐쇄 빈도는 상대적으로 낮고,^{7,18-20} PDT를 반복 시행할 경우 정상 맥락막혈관에도 영향을 미치게 되어 맥락막 허혈과 안구내 염증으로 인한 VEGF의 증가와 그에 따른 이차적인 맥락막 신생혈관의 발생, 망막하출혈, 망막색소상피 위축 또는 찢어짐 등의 부작용이 발생할 수 있다.^{8-10,21-24}

이러한 단점을 보완하기 위해 PDT와 anti-VEGF의 병합 치료에 대한 연구가 이루어지고 있으며, Koh et al⁷은 결절 폐쇄에 있어 PDT와 ranibizumab 병합치료가 각각의 단독 치료에 비해 더 효과적이라고 하였고, Gomi et al²⁵ 역시 PDT와 bevacizumab 병합치료가 PDT 단독치료보다 더 나은 결과를 보이고 PDT 관련 합병증의 빈도를 더 낮출 수 있었다고 보고하였다.

또한 표준에너지로 PDT를 시행할 경우에 발생할 수 있는 PDT 관련 합병증의 감소를 위해 절반에너지를 이용한 reduced fluence PDT (RF-PDT)와 anti-VEGF 병합치료에 대한 연구도 이루어지고 있으며, Ricci et al¹³은 PCV 17안에서 RF-PDT와 ranibizumab 병합치료 12개월 후 15안(94.1%)에서 시력이 유지 혹은 호전됨을 확인하였고, Sagong et al¹⁴ 역시 PCV 16안에서 RF-PDT와 bevacizumab 병합치료 12개월 후 15안(93.8%)에서 시력이 유지 또는 상승하였고, 중심황반두께 또한 12개월 때까지 유의하게 감소한 소견을 보였다. Yoshida et al²⁶은 PCV 14안 중 13안(92.9%)에서 RF-PDT와 ranibizumab 병합치료 24개월 후까지 시력이 유지되었으며, 중심황반두께도 24개월까지 유의하게 감소한 소견을 보였다. 본 연구에서도 이전 연구들과 마찬가지로 치료 전 최대교정시력 logMAR 0.75에서 병합치료 후 12개월째 logMAR 0.54, 24개월째 logMAR 0.52로 24개월까지 유의한 시력호전 효과가 유지되었으며, 평균 중심황

반두께도 치료 전 409.8 μm 에서 12개월째 234.1 μm , 24개월째 245.9 μm 로 유의한 감소 소견을 보여 24개월까지 장기간 경과관찰에서도 치료효과가 유지되는 것을 확인할 수 있었다. 이는 이전 연구들과 비교했을 때 좀 더 많은 대상안에서 24개월까지 좀 더 적은 횟수의 재치료로 비교적 높은 시력유지 효과를 보이고, 낮은 합병증 발생률로 치료의 안정성을 확인했다는 점에서 의의가 있다. 또한 본 연구에서 이전에 보고된 RF-PDT 단독요법 연구나 RF-PDT와 anti-VEGF 병합치료 연구들보다 polyp regression rate가 40%로 낮은 소견을 보였는데, 이는 모든 환자에서 ICG 추적검사를 시행하지 않고, 치료 없이 6개월 이상 안정된 상태에서 재발한 경우인 10안(45.5%)에서만 ICG 검사를 재시행하여 나머지 12안(54.5%)에 대해서는 polyp regression 여부를 정확히 파악하지 못했기 때문으로 생각된다(Table 2).

본 연구에서 시력이 감소된 2안의 원인은 심한 망막하 출혈과 시세포내외절경계선 소실이었으며, 망막하 출혈은 광역학요법 치료 후 7개월째, anti-VEGF 치료 후 6개월째에 발생하였고, 시세포내외절경계선 소실은 병합치료 후 6개월째에 발생한 것으로 치료 후 발생할 수 있는 합병증일 가능성은 적다고 생각된다. 또한 추적기간을 가장 최근 방문까지 39.8 (± 12.3)개월로 늘어 보았을 때, 치료 도중 재발하면서 시력이 감소된 이후에 3개월 이상 재치료를 하여도 초진 시보다 시력이 감소한 눈은 총 6안(27.3%)이었으며, 그 원인은 심한 망막하출혈 3안, 시세포내외절경계선 소실 2안, 지속된 망막하액 1안이었고, 심한 망막하출혈은 첫 병합치료 후 19개월, 35개월, 그리고 51개월째에 발생하였고,

시세포내외절경계선의 소실로 인한 시력 저하의 경우 치료 시작 후 6개월, 59개월째, 지속된 망막하액으로 인한 시력의 저하는 치료시작 후 31개월째부터 발생하였다.

치료법에서 본 연구가 다른 연구들과의 차이점은 경과관찰 및 재검사의 간격에 있다. Ricci et al¹³은 첫 병합치료 후 1개월마다 최대교정시력과 OCT로 경과관찰을 하며 필요에 따라 주사 치료를 시행하고, 1, 3, 6, 12개월째에 FAG와 ICG를 재시행하여 RF-PDT 치료 여부를 결정하였고, Sagong et al¹⁴ 역시 1개월마다 최대교정시력과 OCT로 경과관찰을 하며 필요에 따라 주사 치료를 시행하고, FAG와 ICG는 3, 6, 9, 12개월째에 재시행하였다. 또한 Yoshida et al²⁶은 병합치료 시 ranibizumab을 연속으로 3회 주사하였고, 3개월마다 FAG와 ICG를 재시행하여 재치료 여부를 결정하였다. 본 연구에서는 첫 치료 후 2개월간 OCT 검사상 재발이 없을 경우 이후에는 3-4개월 간격으로 경과관찰을 하였고, 재치료를 받은 경우에는 경과관찰 간격을 다시 1개월로 줄인 뒤 앞서 기술한 대로 늘려나갔으며, FAG와 ICG 검사도 6개월 이상 치료반응이 없거나 6개월 이상 안정된 상태에서 다시 재발한 경우에만 재시행하였는데, 이는 본원에 내원하는 환자들의 특성상 비교적 노령에 경제적으로 어려운 환자들이 많고 대상 환자들이 치료를 받은 기간 동안 경제적 부담 때문에 치료를 포기하는 경우가 많아 환자의 방문과 검사비용 및 치료횟수를 최소한으로 유지하려는 생각에서 시행한 치료 방법이다.

결론적으로 PCV 환자들에 있어 처음 1회의 RF-PDT와 anti-VEGF 주사로 치료를 시작해도 90.9%의 환자에서 치

Table 2. Results of various treatment regimens for treatment of polypoidal choroidal vasculopathy in published studies compared with RF-PDT combined with intravitreal anti-VEGF injection in this study

	PDT monotherapy	Combination therapy			
	Yamashita et al ¹²	Ricci et al ¹³	Sagong et al ¹⁴	Yoshida et al ²⁶	This study
Treatment regimen	RF-PDT (25 J/cm ²)	RF-PDT (42 J/cm ²) + ranibizumab	RF-PDT (25 J/cm ²) + bevacizumab	RF-PDT (25 J/cm ²) + ranibizumab	RF-PDT (25 J/cm ²) + anti-VEGF
Number of patients	38	17	16	14	22
Follow-up period (months)	24	12	12	24	24
BCVA improved or stable (% of eyes)	95%	94.1%	93.8%	92.9%	90.9%
BCVA loss (% of eyes)	5%	5.9%	6.3%	7.1%	9.1%
Mean number of PDT	1.9	1.24	1.44	1.8	1.4
Mean number of anti-VEGF	-	2.88	2.44	6.4	2.5 (for 12 months), 4.3 (for 24 months)
Polyp regression rate	92%	94.1%	87.5%	78.6%	40%
Complication	Subretinal hemorrhage (13%)	No	Mild choriocapillary nonperfusion (18.8%)	Subretinal hemorrhage (7.1%) Post-PDT hypofluorescence (20.8%)	No

RF-PDT = reduced-fluence photodynamic therapy; anti-VEGF = anti-vascular endothelial growth factor; PDT = photodynamic therapy; BCVA = best corrected visual acuity.

료 후 24개월까지 시력이 유지 혹은 상승하였고, 중심황반 두께 또한 모든 환자에서 유의하게 감소한 상태가 24개월 까지 잘 유지됨을 확인하였으며, PDT나 주사 관련 합병증은 발생하지 않았다. 또한 1회의 RF-PDT와 bevacizumab 병합치료만으로 24개월간 재치료 없이 시력이 유지된 경우는 2안(9.1%)이었고, 1회의 RF-PDT와 bevacizumab 병합 치료 후 연속 2-3회 재주사 치료만으로 24개월간 재치료 없이 시력이 유지된 경우도 3안(13.6%)이었다.

본 연구의 제한점은 25-61개월까지 장기 추적관찰을 하였지만 그 대상 수가 적어 24개월 이상에서 시간에 따른 시력변화와 중심황반두께의 변화에 대한 정확한 분석이 어렵다는 것과 중간에 1년 이상 추적관찰이 제대로 되지 않았다가 시력감소로 다시 내원하였을 때 재발 시점을 예측하기 어렵다는 점 등이 있다. 따라서 좀 더 많은 환자를 대상으로 장기간 경과 관찰 시의 효과 및 안정성에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

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) Uyama M, Matsubara T, Fukushima I, et al. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1035-42.
- 4) Uyama M, Wada M, Nagai Y, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. *Am J Ophthalmol* 2002;133:639-48.
- 5) Lee WK, Kwon SI. Polypoidal choroidal vasculopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2000;41:2573-84.
- 6) Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92:70-3.
- 7) 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.
- 8) Ojima Y, Tsujikawa A, Otani A, et al. Recurrent bleeding after photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;141:958-60.
- 9) Hiram Y, Tsujikawa A, Otani A, et al. Hemorrhagic complications after photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2007;27:335-41.
- 10) Tsujikawa A, Hiram Y, Nakanishi H, et al. Retinal pigment epithelial tear in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2007;27:832-8.
- 11) Lai TY, Chan WM, Liu DT, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) with or without photodynamic therapy for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92:661-6.
- 12) Yamashita A, Shiraga F, Shiragami C, et al. Two-year results of reduced-fluence photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013;155:96-102.e1.
- 13) Ricci F, Calabrese A, Regine F, et al. Combined reduced fluence photodynamic therapy and intravitreal ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012;32:1280-8.
- 14) Sagong M, Lim S, Chang W. Reduced-fluence photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2012;153:873-82.e2.
- 15) Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTOn Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43-58.e1.
- 16) Imamura Y, Engelbert M, Iida T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol* 2010;55:501-15.
- 17) 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.
- 18) Wakabayashi T, Gomi F, Sawa M, et al. Marked vascular changes of polypoidal choroidal vasculopathy after photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2008;92:936-40.
- 19) Lee PY, Kim KS, Lee WK. Photodynamic therapy with verteporfin in polypoidal choroidal vasculopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:216-27.
- 20) Silva RM, Figueira J, Cachulo ML, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and photodynamic therapy with verteporfin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:973-9.
- 21) Schmidt-Erfurth U, Laqua H, Schlötzer-Schrehard U, et al. Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes. *Arch Ophthalmol* 2002;120:835-44.
- 22) Tzekov R, Lin T, Zhang KM, et al. Ocular changes after photodynamic therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:377-85.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) Gomi F, Sawa M, Wakabayashi T, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab combined with photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2010;150:48-54.e1.
- 26) Yoshida Y, Kohno T, Yamamoto M, et al. Two-year results of reduced-fluence photodynamic therapy combined with intravitreal ranibizumab for typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2013;58:283-93.

= 국문초록 =

결절맥락막혈관병증에서 광역학요법과 항혈관내피세포성장인자 주입술 병합치료의 장기추적 관찰결과

목적: 결절맥락막혈관병증에서 절반에너지 광역학요법과 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술 병합치료의 장기적인 효과를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 절반에너지 광역학요법과 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술 병합치료를 받은 결절맥락막혈관병증 환자들 중 경과관찰 기간이 24개월 이상인 경우를 대상으로 후향적 분석을 하였다. 광역학요법 치료 1주 전후로 유리체강내 anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF, 1.25 mg bevacizumab 또는 0.5 mg ranibizumab 또는 2.0 mg aflibercept) 주사를 시행하였으며, 6개월 이상 안정된 상태에서 다시 재발하거나 치료 후 6개월 이상 황반부종의 소실이 없을 경우, 인도시아닌그린조영술(indocyanine green angiography) 검사를 재시행하여 병합요법의 재치료 여부를 결정하였고, 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography) 검사 후 필요시 anti-VEGF 단독 재치료를 시행하였다. 치료 전과 치료 후 최대교정시력, 중심황반두께를 조사하여 비교하였다.

결과: 대상안은 총 21명 22안으로, 평균최대교정시력은 치료 전 logMAR 0.75 (± 0.51)에서 12개월째 logMAR 0.54 (± 0.47) ($p=0.009$), 24개월째 logMAR 0.52 (± 0.47) ($p=0.032$)로 유의한 시력 호전을 보였고, 평균 중심황반두께는 치료 전 409.8 (± 140.6) μm 에서 12개월째 234.1 (± 84.3) μm , 24개월째 245.9 (± 116.9) μm 로 유의한 감소 소견을 보였다($p<0.001$, $p=0.001$, respectively). 이들 중 시력이 유지 또는 상승한 눈은 20안(90.9%)이었고, 치료 도중 시력이 감소되어 재치료 후에도 호전되지 않은 눈은 1안(4.5%)이었다.

결론: 결절맥락막혈관병증에서 절반에너지 광역학요법과 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술의 병합치료는 24개월까지 장기 추적관찰 시에도 시력 유지 측면에서 치료효과가 지속적으로 유지됨을 확인하였다.

〈대한안과학회지 2017;58(6):646-652〉