

나이관련황반변성에 대한 항혈관내피성장인자 14회 유리체내주사: 완료시기와 임상결과

Fourteen Anti-vascular Endothelial Growth Factor Injections for Age-related Macular Degeneration: Ending Period and Clinical Outcome

한재욱 · 김종우 · 김철구 · 이동원 · 한정일 · 유영주 · 김재휘

Jae Wook Han, MD, Jong Woo Kim, MD, Chul Gu Kim, MD, Dong Won Lee, MD,
Jung Il Han, MD, Young Ju Lew, MD, Jae Hui Kim, MD

건양대학교 의과대학 김안과병원 안과학교실 명곡안연구소

Myung-Gok Eye Resarch Institute, Department of Ophthalmology, Kim's Eye Hospital, Konyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the clinical course of patients who had completed 14 ranibizumab or aflibercept monocular treatments.

Methods: Retrospective medical record analysis was performed to 24 patients who were diagnosed with monocular neovascular age-related macular degeneration and had completed 14 ranibizumab or aflibercept monocular injections, allowed by the Korean National Health Care system. Time to completion was measured along with the percentage and timing of medication switch. Best-corrected visual acuity (BCVA) was measured at the time of diagnosis, after 3-loading injections, and the time of completion. Additionally, we searched for any other factors that had influenced the time to completion.

Results: The average time to completion of 14 injections was 32.3 ± 6.2 months (21–48 months). The switching was performed in 17 eyes (70.8%), and it was done after 9.4 ± 2.1 injections (4–14 injections) with prior medication. After 14 injections, the BCVA improved in 6 eyes (25.0%), unchanged in 8 eyes (33.3%), and worsened in 10 eyes (41.7%). Complete resolution of intraretinal fluid and subretinal fluid after 3 loading injections were observed in 20 eyes, and it was significantly related to time to the first recurrence and time to the completion of 14 injections ($p = 0.007$, $r = 0.583$).

Conclusions: The average time to completion of 14 injections was 32.3 months, and switching of medication was performed in 70.8%. Longer time to the first recurrence was related to longer completion time. This study will provide useful facts when informing the patients their future treatment plans under the Korean Health Care system.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(9):1042-1049

Keywords: Aflibercept, Choroidal neovascularization, Macular degeneration, Ranibizumab

습성 나이관련황반변성은 선진국의 주된 실명 원인 중

하나로 국내 연간 유병률은 40세 이상 성인 10,000명당 약 3명 정도인 것으로 알려져 있다.¹ 습성 나이관련황반변성의 자연 경과를 매우 좋지 않아 대부분의 환자에서 심각한 시력 저하가 나타나게 되나² 항혈관내피성장인자 유리체내주사의 도입과 함께 그 예후를 크게 호전시킬 수 있게 되었다.³⁻⁶

습성 나이관련황반변성에서 항혈관내피성장인자의 유리체내주사는 매우 효과적인 방법으로 최근 연구 결과에 따르면 5년간 치료를 시행하였을 때, 50% 이상에서 20/40 이상의 시력을 유지할 수 있는 것으로 나타났다.⁷ 그러나 한

■ Received: 2017. 6. 29. ■ Revised: 2017. 7. 29.

■ Accepted: 2017. 8. 22.

■ Address reprint requests to Jae Hui Kim, MD
Department of Ophthalmology, Kim's Eye Hospital, #136
Yeongsin-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07301, Korea
Tel: 82-2-2671-7665, Fax: 82-2-2671-6359
E-mail: kjh7997@kimye.com

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 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.

번 주입된 약제는 대부분 수개월 이내에 그 효과가 소실되어⁸ 지속적으로 주사를 시행해야 하는 데 따른 비용 상승의 문제점이 대두되었다.⁹ 보다 효율적인 치료를 위해 as-needed¹⁰ 혹은 treat-and-extend¹¹와 같은 치료 방법이 소개되었으나 결국 주사를 완전히 끊기 어렵다는 문제는 현재도 여전히 해결되고 있지 않은 상태이다.

국내의 경우 건강보험을 통해 시행할 수 있는 항혈관내피성장인자 유리체내주사의 횟수에 제한을 두고 있는데, 처음 약제가 도입되었던 시기에는 5회로 비교적 적은 횟수였으나 이후 14회까지 횟수가 늘어나게 되었다. 이와 같은 국내 건강보험 제도의 특성 때문에, 습성 나이관련황반변성 환자들이 ‘보험이 인정되는 14회의 유리체내주사를 모두 시행 받는 데에 걸리는 기간이 어느 정도인지?’ 혹은 ‘그동안 시력을 얼마나 유지할 수 있을지?’와 같은 부분에 대해 궁금해 하는 경우를 흔히 경험할 수 있다. 그러나 현재까지 항혈관내피성장인자 치료에 대한 연구들은 주로 몇 개월 혹은 몇 년의 치료 기간을 중심으로 임상결과를 분석하였으며, 따라서 위와 같은 환자들의 질문에 대해 정확한 해답을 줄 수 없는 상태이다. 이에 본 연구에서는 ‘보험이 인정되는 14회 유리체내주사’라는 부분에 초점을 맞추어 14회 유리체내주사가 완료되는 시점을 알아보고 그 시점까지의 임상결과를 분석하고자 한다.

대상과 방법

본 연구는 단일 기관에서 시행된 후향적 연구로 헬싱키 선언에 입각하여 시행되었으며, Institutional Review Board (IRB) 승인을 획득하였다(Kim's Eye Hospital-IRB). 2012년 1월부터 2015년 1월까지 습성 나이관련황반변성으로 진단되어 최초 치료로 1개월 간격으로 3회 라니비주맵(LucentisTM, Genentech, San Francisco, CA, USA) 혹은 애플리버셉트(EyleaTM, Regeneron, Tarrytown, NY, USA) 유리체내주사를 시행 받은 환자들 중 건강보험이 인정되는 14회 유리체내주사를 모두 완료한 환자를 대상으로 의무기록 분석을 시행하였다. 다음과 같은 경우 연구에서 제외하였다: 1) 이전에 습성 나이관련황반변성으로 치료 받은 병력이 있는 경우, 2) 치료 기간 동안 베바시주맵 유리체내주사 혹은 광역학치료를 시행 받은 경우, 3) 치료 기간 동안 유리체, 망막 수술을 시행 받은 경우, 4) 당뇨망막병증이나 망막정맥폐쇄 등과 같은 망막 혈관 질환이 있는 경우.

유리체내주사는 외래 수술실에서 시행되었다. 시술 전 0.5% proparacaine (Alcaine[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 점안한 뒤 1.25% 혹은 5% povidone iodine을 시술할 눈에 점안하고 속눈썹을 포함하여 눈 주위를 닦았다. 거검기

를 끼우고 생리식염수로 충분히 세척한 뒤 각막 윤부에서 3.0 mm 혹은 3.5 mm 떨어진 하측 사분면 혹은 상측사분면에 30게이지 일회용 바늘을 이용하여 라니비주맵(0.5 mg/0.05 mL) 혹은 애플리버셉트(2.0 mg/0.05 mL)를 주사하였다.

최초 유리체내주사는 1개월 간격으로 3회 시행되었으며, 이후 첫 1년은 1-3개월 간격으로 경과관찰 하며 망막하액/망막내액의 소실과 이로 인한 추가적인 시력 저하의 방지를 목표로 추가 치료를 시행하였다. 빛간섭단층촬영영상 이전 치료에도 불구하고 망막하액 혹은 망막내액이 완전히 소실되지 않았거나 경과관찰 중 망막하액 혹은 망막내액이 재발하는 경우 및 망막/망막하 출혈이 발생한 경우 추가 유리체내주사를 시행하였다. 첫 1년 이후로는 치료자의 판단에 따라 1-4개월 간격으로 경과관찰 하였는데, 일부 환자에서는 6개월까지 경과관찰 사이의 간격을 연장하였다.

모든 환자들은 추적관찰 시 세극등을 이용한 안저검사 및 빛간섭단층촬영(SLOTM: OTI Ophthalmic Technologies Inc., Toronto, Canada; SpectralisTM: Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany; RS 3000TM: Nidek Co., Ltd., Tokyo, Japan)을 시행하였다. 빛간섭단층촬영의 경우 중심와를 중심으로 한 수평 및 수직 촬영을 시행하였다. 형광안저혈관조영술의 경우 진단 당시 및 3회 유리체내주사 후 1개월 시점에 시행하였으며, 이후에는 치료자의 판단에 따라 시행하였다. 인도시아닌그린혈관조영술의 경우 최초 진단 시 시행하였으며, 이후 치료자의 판단에 따라 시행하였다.

인도시아닌그린혈관조영술 결과를 분석하여 분지혈관망과 결절 모양 과형광병변이 발견되는 경우 결절맥락막혈관병증으로 진단하였으며, 망막내 혈관신생, 망막-망막 혈관문합, 혹은 망막-맥락막 혈관 문합이 관찰되는 경우 망막혈관중성증식으로 진단하였다. 나머지 안들은 전형적 습성 나이관련황반변성으로 진단하였다. 중심망막두께는 빛간섭단층촬영 이미지를 이용하여 수동으로 측정하였는데, 중심와 위치에서 내경계막으로부터 브루크마까지의 거리를 중심망막두께로 정의하였다. 2회 측정을 시행하여 처음 측정한 값을 분석에 이용하였으며, 추가적으로 급내상관계수(intraclass coefficient)를 계산하였다. 병변의 크기는 형광안저혈관조영술 이미지를 이용하여 측정하였으며, 형광 누출과 염색 및 출혈 범위 전체를 포함하여 측정하였다.

환자는 단안 치료군과 양안 치료군의 2개 군으로 분류하였다. 14회의 항혈관내피성장인자 유리체내주사를 한쪽 눈에 모두 시행 받은 경우 ‘단안 치료군’에 포함하였으며, 처음부터 양안을 동시에 치료받았거나 단안 치료 중 반대안에 습성 나이관련황반변성이 발생하여 반대안에도 건강보험을 이용한 항혈관내피성장인자 치료를 시행 받은 경우 ‘양안 치료군’에 포함하였다. 양안 치료군의 경우 양안 치

료 시작 시기 및 14회 주사가 완료되는 시점까지의 기간만을 확인하였으며, 나머지 분석들은 단안 치료군만을 대상으로 시행하였다.

단안 치료군에 포함된 환자를 대상으로 14회 주사가 완료되는 시점까지의 기간을 확인하였으며, 진단 시, 최초 3회 항혈관내피성장인자 유리체내주사 후 1개월 및 14회 주사 시점의 최대교정시력과 중심망막두께를 서로 비교하였다. 또한 치료 도중 라니비주맵에서 애플리버셉트로 혹은 그 반대의 약제 교체 투여 여부를 확인하였다.

진단 시부터 14회 유리체내주사 완료 시점까지의 기간과 연관된 인자를 확인하기 위해 성별, 수정체 상태, 신생혈관의 종류 및 약제 교체투여 여부에 따라 14회 완료 기간에 차이가 있는지 비교하였다. 신생혈관의 종류는 결절맥락막혈관병증과 그 외의 습성 나이관련황반변성으로 구분하였다. 또한 나이, 병변의 크기, 진단 시의 시력, 중심망막두께와 14회 완료 기간과의 연관관계를 분석하였다. 추가적으로 3회 유리체내주사 후 망막하액 및 망막내액이 완전히 소실된 안을 대상으로 망막하액 혹은 망막내액이 처음 재발하는 시기까지의 기간을 확인하였으며, 첫 재발까지의 기간과 14회 주사 완료 기간 사이의 연관관계를 분석하였다.

통계 분석에는 SPSS 프로그램(SPSS ver. 12.0 for Windows; IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 시력의 경우 logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) 값으로 변환하여 분석하였다. 서로 다른 세 시점에 측정된 최대교정시력 및 중심망막두께의 비교에는 repeated measures analysis of variances 방법이 이용되었으며, 서로 다른 두 시점 사이의 비교는 Bonferroni method를 이용하였다. 성별, 수정체 상태, 신생혈관의 종류 및 약제 교체투여 여부에 따른 14회 완료 기간에 차이는 Mann-Whitney U-test를 이용하여 비교하였으며, 나이, 병변의 크기, 시력 및 중심망막두께와 14회 완료 기간과의 연관관계를 분석에는 Spearman's correlation analysis를 이용하였다. 추가적으로 중심망막두께 측정의 급내상관계수(intraclass coefficient)를 계산하였다. 0.05 미만의 *p*값을 통계적으로 유의한 값으로 정의하였다.

결 과

연구 기간 사이에 14회 유리체내주사를 완료한 41명 중 11명의 경우 위에 기술한 제외 기준에 따라 연구에서 제외되었으며, 최종적으로 연구에 포함된 환자는 30명(36안)이었다. 남성 18명, 여성 12명이었으며, 평균 연령은 72.0 ± 7.6세였다. 30명 중 24명의 경우 단안만 치료받았으며, 나머지 6명은 처음부터 양안을 치료받았거나(1명), 단안 치료 도중 반대안이 발병하여(5명) 양안을 같이 치료받은 경우

Table 1. Baseline characteristics of 24 patients (24 eyes) who completed 14 intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections for unilateral neovascular age-related macular degeneration

Characteristics	Values
Age (years)	71.9 ± 7.8
Sex (n, %)	
Men	17 (70.8)
Women	7 (29.2)
Hypertension (n, %)	14 (58.3)
Diabetes mellitus (n, %)	4 (16.7)
Lens status (n, %)	
Phakia	6 (25.0)
Pseudophakia	18 (75.0)
Types of neovascular AMD (n, %)	
Polypoidal choroidal vasculopathy	13 (54.2)
Typical neovascular AMD	9 (37.5)
Retinal angiomatous proliferation	2 (8.3)
Size of the lesion (mm ²)	12.2 ± 6.8
Best-corrected visual acuity (logMAR)	0.66 ± 0.41
Central retinal thickness (μm)	403.2 ± 133.1

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

AMD = age-related macular degeneration; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

였다. 단안만 치료 받은 24명(24안)의 경우 전형적 습성 나이관련황반변성 9안, 결절맥락막혈관병증 13안, 망막혈관종성증식 2안이었으며, 양안을 치료 받은 6명(12안)의 경우 8안은 망막혈관종성증식, 4안은 전형적 습성 나이관련황반변성으로 진단되었다.

단안만 치료 받은 24안만(24명)의 특성을 Table 1에 요약하였다. 상기 24안에서, 최초 진단 시부터 14회 유리체내주사 시행 시점까지의 기간은 평균 32.3 ± 6.2개월(21-48개월)이었다. 유리체내주사는 첫 1년에 평균 6.1회, 1년에서 2년 사이에 4.8회, 2년 이후에는 3.1회 시행되었다. 최초 치료를 라니비주맵으로 시작한 경우는 22안(91.7%), 애플리버셉트로 시작한 경우는 2안(8.3%)이었는데, 14회 모두 라니비주맵으로 치료 받은 경우는 6안(25.0%), 14회 모두 애플리버셉트로 치료 받은 경우는 1안(4.2%)이었다. 두 약제를 같이 이용한 경우는 17안(70.8%)이었는데, 치료 과정 중에 교체 투여가 시행된 경우였다. 이들 17안 중에서 라니비주맵으로 치료를 시작한 후 도중에 애플리버셉트로 교체 투여한 경우는 16안, 애플리버셉트로 치료를 시작한 후 도중에 라니비주맵으로 교체 투여한 경우는 1안이었다. 교체 투여는 평균 약 9.4 ± 2.1회(4-14회)의 유리체내주사 시에 이루어졌다. 전체 24안에서 시행된 336회의 유리체내주사 중 라니비주맵 유리체내주사는 총 227회(67.6%), 애플리버셉트 유리체내주사는 총 109회(32.4%) 시행되었다.

최초 진단 시 3회 유리체내주사 후 및 14회 유리체내주

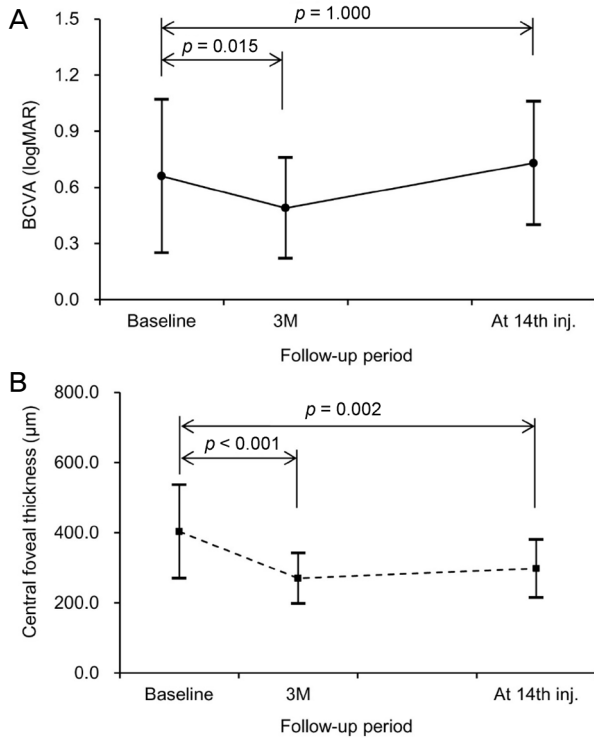


Figure 1. Changes in best-corrected visual acuity (BCVA) (A) and central foveal thickness (B). The values were measured at the time of diagnosis (baseline), at 3 months (3M), and when the 14th anti-vascular endothelial growth factor injection was performed (at 14th inj.).

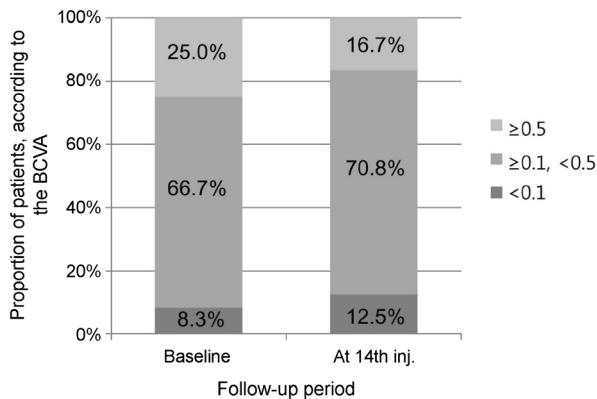


Figure 2. Proportion of patients when stratified into best-corrected visual acuity (BCVA) (n = 24). The proportion of patients with BCVA of ≥ 0.5 was slightly decreased, whereas the proportion in the other visual acuity groups was slightly increased during the follow-up period. At 14th inj.: When the 14th anti-vascular endothelial growth factor injection was performed.

사 시행 시점에 측정된 평균 logMAR 최대교정시력은 0.66 ± 0.41 , 0.49 ± 0.27 및 0.73 ± 0.33 이었다(Fig. 1A). 진단 당시와 비교하였을 때, 3회 유리체내주사 후 측정된 교정시력은 유의하게 호전되었으나($p=0.015$), 14회 유리체내주사

Table 2. Comparison of characteristics and period completing 14 anti-vascular endothelial growth factor injections (n = 24)

Characteristics	Period (months)	p-value*
Sex		0.494
Men (n = 17)	31.8 \pm 6.5	
Women (n = 7)	33.4 \pm 5.6	
Lens status		0.378
Phakia	32.9 \pm 7.1	
Pseudophakia	30.5 \pm 1.4	
Types of neovascular AMD		0.303
Polypoidal choroidal vasculopathy (n = 13)	33.8 \pm 6.7	
Other neovascular AMD (n = 11)	30.5 \pm 5.3	
Switching of anti-VEGF agent		0.757
Switching (+) (n = 17)	32.6 \pm 7.1	
Switching (-) (n = 7)	31.4 \pm 3.1	

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated. AMD = age-related macular degeneration; VEGF = vascular endothelial growth factor.

*Statistical analysis performed using Mann-Whitney U-test.

시의 시력은 차이가 없었다($p=1.000$). 진단 당시 0.5 이상, 0.1 이상, 0.5 미만 및 0.1 미만의 최대교정시력으로 측정된 안은 각각 6안(25.0%), 16안(66.7%) 및 2안(8.3%)이었으며, 14회 유리체내주사 시에는 각각 4안(16.7%), 17안(70.8%) 및 3안(12.5%)이었다(Fig. 2). 진단 시의 시력과 비교하여 14회 유리체내주사 시행 시점에 시력이 호전된 경우는 6안(25.0%), 시력에 차이가 없었던 경우는 8안(33.3%)이었으며, 시력이 저하된 경우는 10안(41.7%)이었다. 최초 진단 시, 3회 유리체내주사 후 및 14회 유리체내주사 시행 시점에 측정된 평균 중심망막두께는 $403.2 \pm 133.1 \mu\text{m}$, $269.9 \pm 71.7 \mu\text{m}$ 및 $297.6 \pm 82.7 \mu\text{m}$ 였다(Fig. 1B). 최초 진단 시와 비교하였을 때, 3개월($p<0.001$) 및 14회 유리체내주사 시점($p=0.002$)의 중심망막두께는 유의하게 감소하였다. 중심망막두께 측정의 급내상관계수는 0.987이었다.

성별($p=0.494$), 수정체의 상태($p=0.378$), 신생혈관의 종류($p=0.303$) 및 교체투여 여부($p=0.757$)에 따른 14회 주사 완료 기간의 차이는 없었다(Table 2). 또한 진단 당시의 나이($p=0.745$), 병변의 크기($p=0.283$), 시력($p=0.729$) 및 중심망막두께($p=0.932$)에 따른 14회 주사 완료 기간 역시 차이가 없었다(Table 3). 전체 24안 중 20안에서 첫 3회 유리체내주사 후 망막내액/망막하액이 완전히 소실되었는데, 이들 20안에서 3회째 주사 후 평균 4.7 ± 2.4 개월에 첫 재발이 나타났다. 첫 재발까지의 기간은 14회 주사 완료 시점까지의 기간과 유의한 상관관계가 있었다($p=0.001$, $r=0.689$). 첫 3회 유리체내주사 후 망막내액/망막하액이 완전히 소실되지 않았던 4안 중 1안의 경우 경과관찰 기간 동안 망막내액/망막하액이 지속적으로 관찰되었다.

Table 3. Associations between characteristics and period completing 14 anti-vascular endothelial growth factor injections (n = 24)

Characteristics	p-value [†]
Age	0.745
Size of the lesion	0.283
Baseline BCVA	0.729
Baseline central retinal thickness	0.932
Period between 3rd injection and the 1st recurrence [*]	0.001 (r = 0.689)

BCVA = best-corrected visual acuity.

^{*}Analysis was performed for 20 eyes in which intraretinal/subretinal fluid was completely resolved after initial 3 injections; [†]Analysis was performed using Pearson's correlation analysis.

양안을 치료 받은 6명(12안)의 경우 10안에서는 라니비주맵 혹은 애플리버셉트를 이용하여 치료를 시행하였으며, 나머지 2안의 경우 처음에는 라니비주맵 혹은 애플리버셉트로 치료를 시행하였으나 치료에 대한 반응이 제한적이어서 치료 중 베바시주맵으로 약제를 교체하였다. 전체 6명에서 라니비주맵 혹은 애플리버셉트 14회 유리체내주사가 완료되는 시점은 평균 약 27.5 ± 8.7개월이었다.

고 찰

본 연구에서 단안 습성 나이관련황반변성에 대한 치료를 시행하는 경우 보험이 적용되는 14회의 항혈관내피성장인자 유리체내주사가 완료되는 시점은 진단 후 평균 약 32.3개월이었다. 상기 기간 동안 평균 시력은 약간 저하되는 경향을 보였으나 58.3%의 환자들에서 시력이 유지 혹은 호전되는 결과를 보였다.

2년간 as-needed 방식으로 라니비주맵 유리체내주사를 시행한 해외의 전향적 연구들에서는 진단 당시와 비교하여 평균 6.7-11.1 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letter의 시력 호전이 나타났다.^{12,13} 본 연구에서는 진단 당시에 비해 14회 유리체내주사의 시력이 조금 저하된 경향을 보였는데, 이러한 결과는 국내 환자를 대상으로 장기 치료 결과를 보고한 후향적 연구인 Jang et al¹⁴의 연구와 비슷한 결과였다. 첫 3회 유리체내주사 후 1개월 간격으로 경과관찰을 시행하면서 재발할 때 추가 유리체내주사를 시행한 Lalwani et al¹²의 연구에서는 첫 1년에 평균 5.6회, 1년에서 2년 사이에 평균 4.3회로 2년간 총 평균 9.9회의 유리체내주사가 시행되었다. 상기 연구에서는 2년 이상의 결과는 따로 보고하지 않았는데, 1년 및 2년째 시행된 유리체내주사의 횟수를 고려해 본다면 약 3년에 조금 못 미치는 시점에서 평균 14회의 주사가 시행되었을 가능성이 높아 보인다. 본 연구에서 첫 2년 사이에 시행된 유리체내

주사의 횟수는 Lalwani et al¹²의 연구와 비슷한 경향을 보였다.

라니비주맵과 애플리버셉트는 대표적인 항혈관내피성장인자 약제로 국내에서는 한 가지 약제로 치료 중 약제 효과가 충분하지 않다고 판단되는 경우 다른 약제로 교체 투여할 수 있도록 허가하고 있다. Bakall et al¹⁵ 및 Cho et al¹⁶은 라니비주맵에 효과가 제한적이었던 안을 대상으로 애플리버셉트 교체 투여를 시행하여 일부 환자에서 만족할 만한 결과를 얻을 수 있었다고 보고하였는데, 국내 환자를 대상으로 한 연구에서 역시 비슷한 결과가 나타났다.¹⁷⁻¹⁹ 본 연구에서는 거의 대부분의 환자들에서 라니비주맵이 최초 약제로 선택되었는데, 이들 중 72.7%에서 14회 유리체내주사가 완료되기 이전에 애플리버셉트로의 교체투여가 시행되었다. 그 결과, 일부 환자에서만 최초 약제로 애플리버셉트를 선택하였음에도 불구하고 전체 24안을 분석하였을 때, 애플리버셉트 유리체내주사가 전체 유리체내주사 횟수의 약 1/3을 차지하게 되었다.

습성 나이관련황반변성은 양안에 발병할 수 있는 질환이다. Maguire et al²⁰은 단안 습성 나이관련황반변성 환자에서 2년 경과관찰 기간 동안 반대안 발병률이 약 18.6%로 보고하였으며, Kim et al²¹은 단안 결절맥락막혈관병증 환자에서 평균 약 30.0개월 동안의 경과관찰 기간 동안 반대안 발병률이 약 19.1%라고 보고하였다. 망막혈관중성증식의 경우 Chang et al²²에 따르면 평균 약 27.8개월 동안 약 38.3%에서 반대안에 발병하여, 다른 종류의 습성 나이관련황반변성에 비해 상대적으로 높은 발병률을 보였다. 본 연구에서는 양안 치료를 받은 환자 6명 중 4명에서 양안 망막혈관중성증식이 진단되었다. 양안 치료 환자의 경우 14회 유리체내주사 종료 시점이 단안 치료 환자에 비해 평균 약 5개월 정도 짧은 경향이 있었는데, 2안에서 베바시주맵 약제로 바꾸어 치료하지 않고 그대로 라니비주맵 혹은 애플리버셉트를 이용해서 치료하였다면 그 차이는 더 증가하였을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 14회 종료 기간과 관련된 인자들에 대해 분석하였는데, 첫 재발의 시기가 14회 종료 시점까지의 기간과 유의한 관련이 있는 것으로 나타났다. 기존의 연구에 따르면 습성 나이관련황반변성의 재발은 규칙적인 양상을 보이는 경우가 많으며, 첫 재발까지의 시기는 이후 재발 간격을 예측할 수 있는 지표로 보고되었다.²³ 본 연구에서는 첫 재발까지의 기간이 길었던 경우 14회 유리체내주사를 모두 완료하는 시점까지의 기간 역시 긴 경향이 나타나 기존의 연구 결과와 일맥 상통하는 결과를 보였다. 14회 유리체내주사가 완료되는 시기에 대해 환자와 상담하는 경우 첫 재발까지의 기간이 유용한 정보를 제공해 줄 수 있을 것

으로 생각된다. 그러나 본 연구의 경우 치료자에 따라 최초 3회 주사 후 시행한 정기적인 경과관찰 기간에 차이가 있어 보다 정확한 연관관계를 분석하기 위해서는 매달 경과관찰과 같은 보다 통일된 방식을 이용한 추가 연구가 필요할 것이다.

Treat and extend 방식은 망막내액/망막하액의 재발 여부와 관계 없이 지속적으로 주사하는 proactive 주사 방식의 일종으로 습성 나이관련황반변성을 효과적으로 치료할 수 있는 방식으로 알려져 있다.^{11,24} 첫 3회 주사 후 재발 시에만 재주사하는 as-needed 방식과 비교하였을 때, 시력을 호전시키는 데에 보다 우수한 효과를 보이는 것으로 알려졌으며,²⁵ 초기 임상시험에 이용되었던 fixed dosing 방식과 비교하였을 때에도 그 효과에 뚜렷한 차이가 없는 것으로 나타났다.²⁶ Treat and extend 방식을 이용하여 장기간 치료한 결과를 보고한 Rayess et al²⁷의 연구에서는 진단 당시 및 3년째의 평균 logMAR 시력이 0.78에서 0.51로 호전되었으며, 평균 주사 횟수는 1년째에 7.6회, 2년째에 5.7회, 3년째에 5.8회였다. Mrejen et al²⁸의 연구에서는 진단 당시 및 3년째의 평균 logMAR 시력이 0.66에서 0.54로 호전되었으며, 평균 3.5년의 추적관찰 기간 동안 주사 횟수는 1년에 평균 약 8.3회였다. 본 연구의 결과와 비교하였을 때, treat and extend 방식을 이용한 경우 주사의 횟수는 조금 더 많은 경향이 있었으나 더 나은 시력 결과를 보였다. 이와 같은 결과를 고려하였을 때, 국내 진료 환경에서 treat and extend 방식으로 치료하는 경우 보험이 적용되는 14회 주사가 소진되는 기간은 조금 짧아질 수 있으나 시력 결과는 더 나올 가능성이 있을 것으로 추측된다. 국내에서는 과거 as-needed 방식이 주로 이용되었으나 최근 들어 treat and extend 방식 역시 보다 널리 이용되고 있는 추세이다. 향후 treat and extend 방식을 이용한 14회 주입술의 임상결과를 분석한 연구가 필요할 것이다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 본 연구는 후향적 연구로 습성 나이관련황반변성으로 진단 후 치료를 시행 받은 환자들 중 14회의 항혈관내피성장인자 치료를 완료한 환자만을 대상으로 연구를 시행하였다. 따라서 환자가 치료 도중 병원 방문을 중단하였거나 추가적인 유리체내주사가 의미가 없을 것으로 판단되는 상황이 발생하여 치료를 중단한 경우, 혹은 초기 수회의 유리체내주사 후 재발이 없거나 가끔 재발하여 오랜 기간 동안 많은 횟수의 유리체내주사가 필요 없었던 경우 등 다양한 상황에 대해서는 고려되지 않았다. 따라서, 보다 정확한 자료를 얻기 위해서는 전향적 코호트연구가 필요할 것이다. 또한 본 연구에서는 환자 치료에 있어서 망막내액 혹은 망막하액이 재발한 경우 재치료하는 as-needed에 준한 방식을 이용하였다. 따라서 treat-and-extend

혹은 fixed dosing과 같이 재발이 없어도 유리체내주사를 시행하는 proactive 방식으로 환자를 치료하는 경우 본 연구의 결과를 적용하기 어려울 것이다. 본 연구에서는 여러 명의 전문의가 치료한 자료를 종합하여 결과를 분석하였는데, 비록 비슷한 기준에 따라 치료를 시행하였으나 각 병원 방문 사이의 기간이 전문의의 판단에 따라 차이가 있었다. 또한 일반적으로 as-needed에 준한 방식을 이용한 치료에서 권장되는 1개월 간격의 경과관찰¹⁰이 지속적으로 시행되지 않았으며, 첫 1년 동안은 약 3개월까지, 이후에는 길게는 약 6개월까지 경과관찰 사이의 기간이 연장되어 일부 환자에서는 재발이 늦게 발견되는 경향이 있었을 것으로 판단된다.

요약하면 본 연구에서는 습성 나이관련황반변성으로 진단된 환자를 대상으로 보험이 적용되는 14회 항혈관내피성장인자 유리체내주사가 완료되는 시점에 초점을 맞추어 임상 결과를 분석하였다. 단안으로 치료 받은 경우 평균 32.3개월 동안 58.3%의 안에서 시력이 유지되거나 호전되는 결과를 보였으며, 첫 재발까지의 기간이 길수록 14회 주사 종료 시점까지의 기간 역시 긴 경향이 있었다. 전체 환자의 70.8%에서 치료 도중 약제의 교체 투여가 시행되었다. 본 연구에서 시행된 분석 방식은 습성 나이관련황반변성에 대한 임상 연구에서 일반적으로 이용되는 방식은 아니며, 위에 기술하였듯이 본 연구에는 여러 제한점들이 있다. 그러나 건강보험이 적용되는 항혈관내피성장인자 유리체내주사에 횟수 제한을 두는 국내 제도의 특성을 고려하였을 때, 본 연구의 결과는 실제 국내 환자를 진료할 때 참고할 수 있는 유용한 정보를 제공해 줄 수 있을 것으로 생각된다. 향후 항혈관내피성장인자에 대한 보험 적용 횟수가 늘어나는 경우, 늘어난 횟수를 중심으로 한 분석이 다시 한 번 필요할 것이다.

REFERENCES

- 1) Park SJ, Kwon KE, Choi NK, et al. Prevalence and incidence of exudative age-related macular degeneration in South Korea: a nationwide population-based study. *Ophthalmology* 2015;122:2063-70.e1.
- 2) 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.
- 3) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
- 4) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
- 5) Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*

- 2012;119:2537-48.
- 6) Kang S, Cho WK, Roh YJ. The efficacy of ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:725-30.
- 7) Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF, et al. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016;123:1751-61.
- 8) Fauser S, Muether PS. Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. *Br J Ophthalmol* 2016;100:1494-8.
- 9) Steinbrook R. The price of sight--ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1409-12.
- 10) Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-83.
- 11) Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. "Treat and extend" dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2009;29:1424-31.
- 12) 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.
- 13) Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119:1388-98.
- 14) Jang HJ, Song SJ, Bae JH. Long-term effect of intravitreal ranibizumab injection on choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:1359-64.
- 15) Bakall B, Folk JC, Boldt HC, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2013;156:15-22.e1.
- 16) Cho H, Shah CP, Weber M, Heier JS. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1032-5.
- 17) Kim JH, Cho NC, Kim WJ. Intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1359-64.
- 18) Kim KM, Kim JH, Chang YS, et al. Efficacy of three aflibercept injections for neovascular age-related macular degeneration showing limited response to ranibizumab. *J Korean Ophthalmol Soc* 2017;58:62-8.
- 19) Moon DR, Lee DK, Kim SH, et al. Aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy refractory to anti-vascular endothelial growth factor. *Korean J Ophthalmol* 2015;29:226-32.
- 20) Maguire MG, Daniel E, Shah AR, et al. Incidence of choroidal neovascularization in the fellow eye in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2013;120:2035-41.
- 21) Kim YT, Kang SW, Chung SE, et al. Development of polypoidal choroidal vasculopathy in unaffected fellow eyes. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1217-21.
- 22) Chang YS, Kim JH, Yoo SJ, et al. Fellow-eye neovascularization in unilateral retinal angiomatous proliferation in a Korean population. *Acta Ophthalmol* 2016;94:e49-53.
- 23) Mantel I, Deli A, Iglesias K, Ambresin A. Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:697-704.
- 24) Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R, et al. Treat-and-extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases: a literature review and consensus recommendations. *Retina* 2015;35:1489-506.
- 25) Chin-Yee D, Eck T, Fowler S, et al. A systematic review of as needed versus treat and extend ranibizumab or bevacizumab treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2016;100:914-7.
- 26) Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results. *Ophthalmology* 2015;122:2514-22.
- 27) Rayess N, Houston SS, Gupta OP, et al. Treatment outcomes after 3 years in neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen. *Am J Ophthalmol* 2015;159:3-8.
- 28) Mrejen S, Jung JJ, Chen C, et al. Long-term visual outcomes for a treat and extend anti-vascular endothelial growth factor regimen in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *J Clin Med* 2015;4:1380-402.

= 국문초록 =

나이관련황반변성에 대한 항혈관내피성장인자 14회 유리체내주사: 완료시기와 임상결과

목적: 단안 습성 나이관련황반변성 환자를 대상으로 14회의 라니비주맙 혹은 애플리버셉트 유리체내주사의 임상결과를 분석하고자 한다.

대상과 방법: 단안 습성 나이관련황반변성으로 진단된 후 건강보험이 적용되는 14회의 라니비주맙 혹은 애플리버셉트 유리체내주사를 시행 받은 24명(24안)을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 14회 유리체내주사가 완료되기까지의 기간을 확인하였으며, 교체투여를 시행 받은 환자의 비율과 시기를 분석하였다. 진단 당시 및 14회 유리체내주사 시행 시점의 최대교정시력을 비교하여 시력의 호전, 유지, 악화 여부를 확인하였다. 추가적으로 14회 종료 시점까지의 기간과 연관된 인자를 분석하였다.

결과: 진단 시부터 14회 유리체내주사 완료 시점까지의 기간은 평균 32.3 ± 6.2 개월(21-48개월)이었으며, 상기 기간 동안 17안(70.8%)에서 약제의 교체투여가 시행되었다. 첫 번째 교체투여는 평균 약 9.4 ± 2.1 회(4-14회)의 유리체내주사 후 시행되었다. 진단 시의 시력과 비교하여 14회 유리체내주사 시행 시점에 최대교정시력이 호전된 경우는 6안(25.0%), 차이가 없었던 경우는 8안(33.3%)이었으며, 저하된 경우는 10안(41.7%)이었다. 첫 3회 유리체내주사 후 망막내액/망막하액이 완전히 소실된 20안에서 첫 재발까지의 기간과 14회 주사 완료 시점까지의 기간 사이에 유의한 연관관계가 나타났다($p=0.007$, $r=0.583$).

결론: 건강보험이 적용되는 14회 유리체내주사가 완료되기까지는 평균 약 32.3개월이 소요되었으며, 70.8%에서 치료 도중 교체투여가 시행되었다. 첫 재발까지의 기간이 길수록 14회 주사 완료 시점까지의 기간도 긴 경향이 있었다. 본 연구의 결과는 국내의 의료보험환경에서 환자와 치료방침에 대해 상의할 때 유용한 정보를 제공해 줄 수 있을 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2017;58(9):1042-1049〉
