

유리체강내 항혈관내피세포성장인자주입술이 불필요한 말기 삼출황반변성의 해부학적 특징

Anatomical Characteristics of End-stage Exudative Age-related Macular Degeneration Refractory to Intravitreal Anti-vascular Endothelial Growth Factor Injection

홍준기 · 조영욱 · 장지혜

Jun Gi Hong, MD, Young Wook Cho, MD, Ji Hye Jang, MD

대구파티마병원 안과

Department of Ophthalmology, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

Purpose: To analyze the anatomical characteristics on spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) of patients who are legally blind (less than 20/1,000) due to end-stage exudative age-related macular degeneration (AMD) that does not require intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) injection.

Methods: After anti-VEGF injections (active group), 120 eyes of 103 exudative AMD patients experienced visual acuity improved by at least 2 lines or improvement on SD-OCT. In addition, 55 eyes of 54 end-stage exudative AMD patients who did not respond to treatment or who were legally blind due to foveal scar at the first visit (end-stage group) were evaluated retrospectively. Changes in retinal structures of the 2 groups were analyzed by SD-OCT at the last visit.

Results: The mean age of the end-stage group was about 5 years older than the active group. During the follow-up period, sub-retinal hemorrhage, intraretinal hemorrhage and retinal pigment epithelium tear occurred more frequently in the end-stage group than in the active group ($p < 0.05$). Intra-retinal fluids and subretinal fluids were more frequently administered in the active group than in the end-stage group, and thick subretinal hyper-reflective materials (SRHRM), fibrovascular pigment epithelial detachment (PED) and extensive inner segment/outer segment (IS/OS) line disruption were observed in all eyes of the end-stage group. The size and thickness of PED, foveal thickness and SRHRM thickness were significantly larger in the end-stage group than in the active group ($p < 0.05$). Disciform retinal scars were eventually formed in most of the end-stage group.

Conclusions: In end-stage exudative AMD, the presence of retinal hemorrhage and retinal pigment epithelium tear during follow-up, or the findings of thick SRHRM, fibrovascular PED, and extensive IS/OS line disruption on SD-OCT suggest weak expected effect of intravitreal anti-VEGF injection, which can act as a reference for determining the timing of treatment termination. J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(10):1145-1154

Keywords: Disciform retinal scar, End-stage age-related macular degeneration, Fibrovascular pigment epithelial detachment

■ Received: 2017. 6. 29.

■ Revised: 2017. 7. 28.

■ Accepted: 2017. 9. 21.

■ Address reprint requests to Ji Hye Jang, MD

Department of Ophthalmology, Daegu Fatima Hospital, #99

Ayang-ro, Dong-gu, Daegu 41199, Korea

Tel: 82-53-940-7140, Fax: 82-53-954-7417

E-mail: mjmom99@naver.com

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

나이관련황반변성은 65세 이상의 노년층에서 심한 시력저하를 일으키는 질환이며,¹ 심각한 시력 저하는 명확한 경계를 가진 망막색소상피가 없는 부위가 하나 또는 여러 개가 뭉쳐 있는 ‘지도모양의 위축’과 맥락막신생혈관을 동반한 ‘삼출황반변성’에 의해 발생한다.^{2,3} 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF), 혈소

판증식인자(platelet-derived growth factor, PDGF) 같은 신생혈관형성을 유발하는 증식인자들의 증가로 인해 맥락막신생혈관이 형성된다.^{4,5} 맥락막신생혈관은 브루크막의 파열 부위를 통해 망막색소상피층과 브루크막 사이로 혈관이 자라면서 형성되고, 장벽기능이 없는 내피세포에 의해 망막하 출혈, 망막하액 또는 망막색소상피박리를 일으켜 시신경증과 망막색소상피층을 파괴시켜 심각한 시력손상을 유발한다.⁶ 대부분의 맥락막신생혈관은 섬유혈관성 조직(fibrovascular tissue)으로 치유되는데,⁶ 적극적인 항혈관내피세포성장인자 주사치료는 시력을 호전시키고 감각신경망막의 조직을 안정화시키면서 섬유성 반흔(scar)이 적게 생기게 한다.⁷

삼출성 나이관련황반변성은 첫 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주사치료가 보고된 이래로, 현재 항혈관내피성장인자를 이용한 치료가 임상에서 널리 시행되고 있다.⁸⁻¹³ Anti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic CNV in AMD (ANCHOR)¹⁰에서는 1년에 15글자 이하의 시력 저하가 96.4%에서 보였고, Minimally classic/occult trial of the anti-VEGF antibody ranibizumab in the treatment of neovascular AMD (MARINA)¹¹에서는 94.6%에서 15글자 이하의 시력 저하를 보였다고 하였다. Prospective OCT imaging of patients with neovascular AMD treated with intraocular ranibizumab (PrONTO)¹²에서는 2년 동안 경과 관찰한 결과, 15글자 이상의 시력저하는 없었다고 보고하여, 현재는 주사치료 효과를 유지하면서 치료 횟수를 줄이기 위해 PrONTO 및 Treat and extend (TER) 방식¹³에 따른 주사 치료가 이루어지고 있는 실정이다.

위의 방식으로 항혈관내피성장인자 주사 치료를 시행했음에도 불구하고, 대체적으로 10% 미만에서 15글자 이상의 시력 저하가 발생하는데,¹⁰⁻¹² Cohen et al¹⁴은 망막의 위축, 망막과 맥락막의 섬유화, 위축과 섬유화가 혼재되어 발생하는 것이 시력 저하와 연관된다고 보고하였다. 또한, Daniel et al¹⁵은 항혈관내피세포성장인자를 한 달 간격으로 3회 주사 치료하고 2년 뒤 경과 관찰 시, 황반부의 반흔이 45.3%에서 발생하여 시력저하를 유발한다고 보고하였다. 말기 삼출황반변성은 활동형과는 다른 황반 구조로 변하게 되고, 그에 따라 항혈관내피성장인자에 대한 반응 정도가 달라져 치료 성적이 낮아지게 되면, 치료자는 언제 치료를 종료할지에 대한 딜레마에 빠지게 된다. 말기 삼출성 나이관련황반변성에 대한 체계화된 연구가 국내에 없었다는 점을 고려하여, 말기 삼출성 나이관련황반변성의 해부학적 특징을 알아보는 것이 치료 종료 시점을 결정함에 있어 임상적으로 의미가 있다고 판단하였다. 이에 본

연구는 삼출성 나이관련황반변성으로 진단된 환자들 중 진단이 늦어 치료 시기를 놓쳐 병증이 진행된 경우나 적절한 치료를 시행하였음에도 병증이 진행하여 법적 실명상태를 보이는 환자들의 빛간섭단층촬영에서 관찰되는 삼출성 나이관련황반변성의 특징적 소견을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2013년 1월부터 2016년 6월까지 본원 안과에서 삼출성 나이관련황반변성으로 진단받고 6개월 이상 경과 관찰한 환자를 대상으로 본원의 기관윤리심의위원회 승인을 받아 의무기록과 영상자료를 후향적으로 분석하였다. 연구 기간 중에 처음 진단된 경우와 이전에 삼출성 나이관련황반변성으로 진단받고 연구 기간 내 치료 받은 병력이 있는 경우를 모두 포함하였고, 대상 환자의 최종내원일 기준 시력 및 빛간섭단층촬영 결과를 분석하여 단면적 연구를 시행하였다. 삼출성 나이관련황반변성 환자 중 -6디옵터 이상의 고도근시, 중심장액맥락망막병증, 외상 혈관무늬 망막병증 등 다른 안과적 질환과 연관된 맥락막혈관신생을 동반한 경우, 당뇨망막병증, 녹내장, 시신경병증 등 시력에 영향을 줄 수 있는 다른 망막질환을 동반한 경우는 연구에서 제외하였다.

형광안저혈관조영술에서 형광누출이 관찰되어 처음으로 삼출성 나이관련황반변성으로 진단 받아 유리체강내 항혈관내피세포성장인자주입술을 시행한 환자들과, 이전에 다른 종류의 항혈관내피세포성장인자로 치료를 받았거나 광역학치료를 받은 병력이 있더라도 PrONTO 연구에서 보고된 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 재주사의 적응증¹²에 해당하여 주입술을 시행 받은 환자들 중에서 6개월 이상 추적관찰상 최종내원일에 2줄 이상의 시력호전을 보이거나 빛간섭단층촬영상 호전된 결과를 보인 환자들을 활동형 군으로 분류하였다. 말기형 군은 삼출성 나이관련황반변성의 진단이 늦어 치료 시기를 놓쳐 첫 진단 시에 원반반흔(disciform scar)이 관찰되고 국내 장애인복지법 시행규칙 별표 1호에서 정의된 공인된 시력표에 의해 측정된 최대 교정시력 0.02 이하의 법적 실명 상태에 이미 도달한 경우와 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술을 시행 받았음에도 불구하고 병증이 진행하여 6개월 이상 추적 관찰한 결과, 빛간섭단층촬영상 호전 소견이 없고 최종내원일에 법적 실명 상태에 도달한 환자들을 포함된 군으로 분류하였다. 원반반흔은 안저 검사상 흰색, 노란색에서 갈색, 검은색으로 다양한 색깔의 섬유혈관성 반흔이 보이고, 형광안저혈관조영술상에서 초기에 원형,

점상의 과형광을 보이고 후기에는 누출이 심하지 않고 약하게 염색되는 경우로 정의하였다.¹⁵

처음 진단받은 모든 삼출성 나이관련황반변성 환자들은 초기 치료로 1개월 간격으로 3회의 유리체강내 항혈관내피세포성장인자주입술을 시행받았고, 마지막 주사 후 1개월 시점에 빛간섭단층촬영과 형광안저혈관조영술을 시행하여 항혈관내피세포성장인자 주사치료 효과에 대한 유효성 평가를 시행하였다. 3회 주사 후 ProNET study¹² 기준에 의거하여 pro re nata (PRN) 방식 또는 TER 방식으로 추가 치료를 시행하였다.

모든 삼출성 나이관련황반변성 환자는 내원 시마다 최대교정시력을 측정하고, 세극등을 이용한 안저 검사, 칼라안저촬영, 스펙트럼 영역 빛간섭단층촬영(SD-OCT; spectralis OCT®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)을 사용하여 황반부의 형태 변화를 확인하였다. 첫 내원 이후 환자의 상태에 따라 주기적으로 형광안저혈관조영, 인도시아닌그린혈관조영(HRA-2; Heidelberg retina angiograph 2®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)을 시행하여 맥락막 신생혈관으로부터 누출이 있는지 확인하였다.

선정된 대상환자의 나이, 성별, 이전에 안내수술 받은 적이 있는지, 경과 기간 동안 유리체내 항혈관내피세포성장인자주입술이나 광역화치료를 치료받았는지, 추적관찰 기간 중에 망막하 출혈이나 망막내 출혈이 발생했는지, 망막색소상피파열이 있었는지 등을 조사하여 두 집단의 역학적인 특징을 분석하였다.

최종내원일의 스펙트럼 영역 빛간섭단층촬영을 비교하여 활동형 군과 말기형 군의 황반부를 분석하였다. 빛간섭단층촬영은 raster scan 방식으로 황반부 5.8 × 5.6 mm에 해당하는 부위에 대해 25개의 cross-sectional horizontal images (240 μm interval)를 얻어, 망막내낭포액(intraretinal cystoid fluid, IRF), 망막하액(subretinal fluid, SRF), 망막하 고반사물질(subretinal hyperreflective material, SRHRM), 망막색소상피파열(pigment epithelial detachment, PED)의 유무를 조사하였다. 특히, 망막색소상피파열은 장액성(serous PED), 드루젠형(drusenoid PED), 출혈성(hemorrhagic PED), 섬유혈관성 망막색소상피파열(fibrovascular PED, f-PED)로 구분하고, 섬유혈관성 망막색소상피파열 중 내부가 균일하면서 고반사도를 가진 여러 층 모양을 가진 경우를 multilayered f-PED (Fig. 1A, B), 불규칙적인 모양을 가진 경우를 irregular f-PED (Fig. 1C, D)로 하였고, 망막색소상피파열 아래로 저반사도의 공간이 보일 경우 prechoidal cleft (Fig. 1E, F)로 명명하였다.¹⁶

황반중심두께(foveal thickness)는 중심소와에서의 내경

계막으로부터 브루크마크까지, 황반중심두께(macular 1mm circle mean thickness)는 중심의 지름 1,000 μm 영역에서 측정된 망막두께의 평균 값으로, 총 황반 부피(macular volume)는 지름 6,000 μm 영역에서 측정된 두께를 이용하여 자동으로 계산된 값으로 정하였고, Heidelberg engineering 소프트웨어에서 제공되는 직선측정도구(linear measurement tool)를 이용하여 망막색소상피파열의 크기 및 두께, 광수용체내외절경계선 소실부의 크기 및 망막하 고반사물질의 두께를 측정하였다(Fig. 2). 각각의 측정치 항목은 해당 병변의 최대 부위를 기준으로 측정하였다.

통계학적 분석은 SPSS 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였고, *p*-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미가 있다고 평가하였다. 시력의 경우, 최대교정시력은 Snellen 시력표를 사용하여 측정한 뒤 logarithm of minimal angle of resolution (logMAR)으로 변환하였다. 각각의 측정값은 두 명의 저자(HJG, JJH)가 독립적으로 측정하여 도출한 값의 평균값을 분석에 사용하였다. 측정자 간 일치도는 급내상관계수(intra-class correlation coefficient) 0.985로 높은 신뢰도를 보였다.

결 과

연구대상이 된 환자는 총 157명으로 항혈관내피성장인자주입술로 2주 이상의 시력이 향상된 활동형 삼출성 나이관련황반변성 103명 120안(활동형 군)과 법적 실명 상태 해당하는 말기형 삼출성 나이관련황반변성 54명 55안(말기형 군)이었다. 활동형 군은 남자 50안, 여자 70안, 평균 나이 69.82 ± 8.24세였고, 말기형 군은 남자 19안, 여자 36안, 평균 나이는 74.75 ± 6.39세였다. 평균 연령은 말기형 군이 활동형 군보다 통계적으로 유의하게 더 높았고(*p*=0.037), 두 군 모두 여성 환자의 비율이 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(*p*>0.05). 최종내원 시 최대교정시력의 평균값은 활동형 군에서 +0.53 ± 0.51 logMAR, 말기형 군에서는 +2.02 ± 0.18 logMAR로 측정되었다. 백내장 수술력은 활동형 군은 41명(34.17%), 말기형 군에서는 19명(36.63%)이었다.

초진 후 경과 관찰하던 중 망막하 출혈이 발생한 경우는 활동형 군 13명(10.74%), 말기형 군 19명(34.55%), 망막내 출혈이 발생한 경우는 활동형 군 9명(7.44%), 말기형 군 16명(29.10%), 망막색소상피 파열이 발생한 경우는 활동형 군 8명(6.61%), 말기형 군 37명(67.73%)으로 모두 말기형 군에서 빈도가 높았고 통계적으로 유의한 차이가 있었다(*p*<0.05).

경과 관찰 기간 중 어떤 치료도 시행하지 않은 경우는

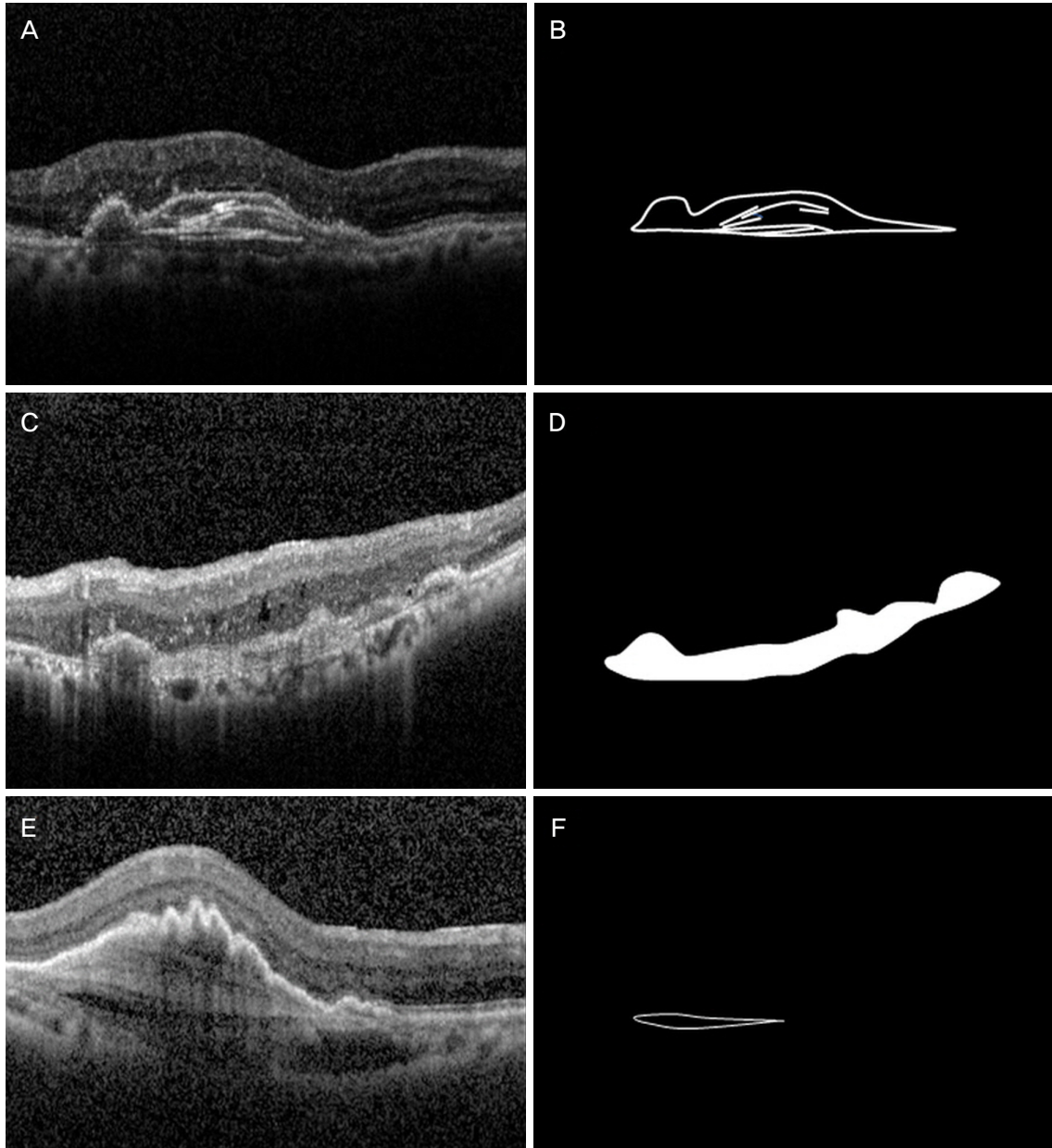


Figure 1. Representative images of morphologic features of spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) related to age-related macular degeneration. SD-OCT image (A) and corresponding schematic image (B) show multilayered fibrovascular pigment epithelial detachment (f-PED): a fusiform, or spindle-shaped, complex of organized layers of homogenous hyperreflective bands. SD-OCT image (C) and corresponding schematic image (D) demonstrate irregular f-PED with heterogenous, hyperreflective, dilated, irregular vascular networks. SD-OCT image (E) and corresponding schematic image (F) depict hyporeflective prechoidal cleft separating the neovascular tissue complex from the underlying choroid and Bruch's membrane.

내원하여 첫 진단 시 시력 20/1,000 이하이고 황반부에 원반반흔이 이미 형성된 말기형 군의 4명(7.27%)뿐이었고, 나머지는 치료를 시행하였다. 활동형 군에서는 유리체강내 항혈관내피세포성장인자주입술 94명(78.33%), 광역학치료와 유리체강내 항혈관내피세포성장인자주입술 모두 실시한 경우는 26명(21.67%)이었고, 광역학치료 단독으로 시행한 경우는 없었다. 말기형 군에서는 유리체강내 항혈관

내피세포성장인자주입술 32명(58.19%), 광역학치료 1명(1.81%), 광역학치료와 유리체강내 항혈관내피세포성장인자주입술 모두 실시한 경우는 18명(32.73%)이었다 (Table 1).

활동형 군과 말기형 군에서 나타난 최종내원일의 빛간섭단층촬영 소견은 다음과 같았다(Table 2). 활동형 군은 말기형 군에 비해 망막하액과 망막내낭포액의 비율이 높

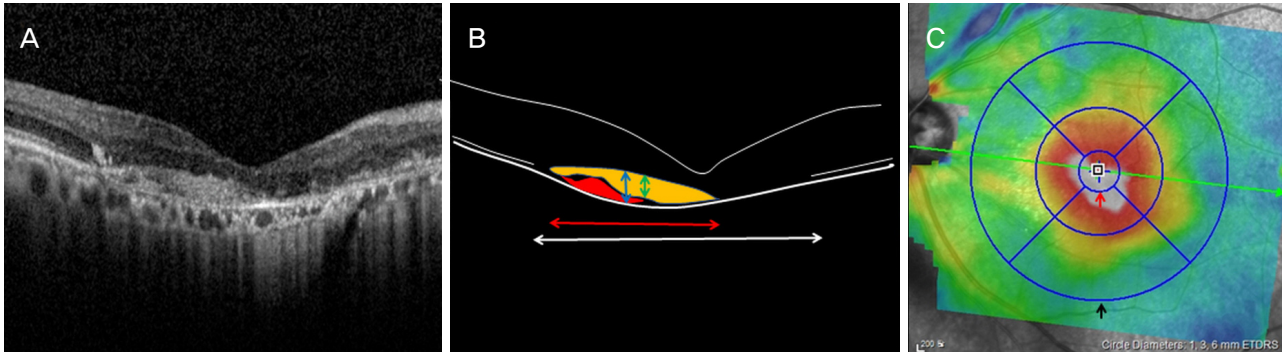


Figure 2. Measurement of features of spectral-domain optical coherence tomography related to age-related macular degeneration using Heidelberg engineering software. Representative image of end-stage age-related macular degeneration (A) and corresponding schematic image (B) show thickness (B, blue left right arrow) and size (red left right arrow) of pigment epithelial detachment (PED), thickness of subretinal hyperreflective materials (B, green left right arrow) and size of defect of photoreceptor layer (B, white left right arrow). PED contains choroidal neovascularization (B, red colored lesion) and subretinal hyperreflective materials (B, yellow colored lesion). Macular 1 mm circle thickness and macular volume is measured by using macular 1 mm circle (C, red arrow), macular 6 mm circle (C, black arrow) of Color-coded thickness map.

Table 1. Demographic data of the patients

Characteristics	Active (n = 120)	End-stage (n = 55)	p-value*
Age (years)	69.82 ± 8.24	74.75 ± 6.39	0.037
Sex (male:female)	50:70	19:36	0.408
Mean BCVA (logMAR)	0.53 ± 0.51	2.02 ± 0.18	<0.001
Lens state (n, %)			
Phakia	79 (65.83)	35 (63.64)	0.864
Pseudophakia	41 (34.17)	19 (34.54)	0.546
Aphakia	0 (0)	1 (1.82)	0.314
Retinal events during follow up (n, %)			
Subretinal hemorrhage	13 (10.74)	19 (34.55)	<0.001
Intra-retinal hemorrhage	9 (7.44)	16 (29.10)	<0.001
RPE tear	8 (6.61)	37 (67.73)	<0.001
Received treatment during follow up (n, %)			
Naïve eyes	0 (0)	4 (7.27)	0.009
Intravitreal Anti-VEGF injection	94 (78.33)	32 (58.19)	0.010
PDT	0 (0)	1 (1.81)	0.314
Intravitreal Anti-VEGF injection + PDT	26 (21.67)	18 (32.73)	0.135

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

SD = standard deviation; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; RPE = retinal pigment epithelium; VEGF = vascular endothelial growth factor; PDT = photodynamic therapy.

*Fisher's exact test, Mann-Whitney U-test.

있고 통계적으로 유의한 차이를 보였다(망막하액 55.83% vs. 30.91%, 망막내낭포액 77.50% vs. 61.82%, $p<0.05$). 망막하 고반사물질도 말기형 군 모두에서 관찰되어 활동형 군에 비해 확연히 높은 비율을 보여 유의한 차이가 있었다(망막하 고반사물질 35.00% vs. 100.00%, $p<0.05$). Prechoroidal cleft는 활동형 군에서 4.16%, 말기형 군에서 5.45%로 낮은 빈도로 관찰되었다. 말기형 군뿐만 아니라 활동형 군에서도 반흔이 일부 관찰되었다. 활동형 군에서 황반부 근처에 위축성 반흔(Atrophic scar)이 1.67%, 원반 반흔이 9.16% 확인되었고, 이에 반해 말기형 군에서는 위축성 반흔이 7.27%, 원반반흔이 89.09%로 대상 대부분에

서 황반부의 반흔이 확인되었다. 원반반흔의 경우만 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$).

망막색소상피박리는 활동형 군 90.0%에서, 말기형 군 모두에서 관찰되었고 그 형태의 빈도가 다르게 나타났다. 활동형 군에서는 serous PED (48.33%), irregular PED (23.33%), drusenoid PED (10.00%), hemorrhagic PED (6.67%), multilayered f-PED (1.67%) 순으로 빈도가 확인되었고, 말기형 군에서는 serous PED와 drusenoid PED 없이 irregular f-PED가 90.90%로 대부분이었고 multilayered f-PED는 9.10%로 빈도가 낮았다.

망막색소상피박리의 크기 및 두께는 활동형 군에 비해 말

기형 군에서 더 크고($2,123.37 \pm 1,184.55 \mu\text{m}$ vs. $3,747.83 \pm 1,460.09 \mu\text{m}$, $p=0.003$) 더 두껍게($179.15 \pm 152.27 \mu\text{m}$ vs. $301.27 \pm 160.62 \mu\text{m}$, $p=0.001$) 나타났다. 광수용체내 외절경계선이 소실된 부위의 크기 역시 활동형 군에 비해 말기형 군에서 확연히 큰 차이를 보였고, 통계적으로 유의하였다($593.21 \pm 1,647.36 \mu\text{m}$ vs. $5,078.27 \pm 1,386.17 \mu\text{m}$, $p=0.001$). 황반중점두께는 활동형 군에 비해 말기형 군에서 약 $140 \mu\text{m}$ 두껍게($p=0.002$), 황반중심두께는 약 $130 \mu\text{m}$ 더 두껍게 나타나($p=0.003$) 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 있었다. 총 황반부피는 말기형 군이 활동형 군에 비해 더 크게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았고($p>0.05$), 망막하 고반사물질의 두께는 말기형 군에서 약 $160 \mu\text{m}$ 더 두껍게 나타나 유의한 차이를 보였다($p=0.001$). 황반중점두께에서 망막하 고반사물질의 두께를 뺀 값은 활동형 군에서 $219.72 \pm 123.83 \mu\text{m}$, 말기형 군에서는 $175.44 \pm 48.87 \mu\text{m}$ 로 더 작게 나타났으나, 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($p>0.05$) (Table 3). 하지만, 말기형 군에서 망막내낭포액이나 망막

하액이 있는 경우를 제외한 21안에서는 $89.71 \pm 8.64 \mu\text{m}$ 로 통계적으로 유의한 차이가 확인되어 망막의 기능적 구조물의 위축을 확인할 수 있었다($p<0.001$).

고 찰

현재 삼출성 나이관련황반변성은 항혈관내피세포성장 인자의 유리체강내 주입술이 표준 치료방법으로 주로 이용되고 있으나,⁸⁻¹³ 아직까지 삼출성 나이관련황반변성의 장기간 자연경과에 대한 연구가 부족하고,^{1,3} 항혈관내피 세포성장인자 치료에 반응이 불량했던 삼출성 나이관련 황반변성 환자들에 대한 연구도 적은 편이다.^{17,18} Cho et al¹⁷은 베바시주맵의 비반응군이 반응군에 비해 유의하게 망막색소상피박리가 크다고 보고하였고, Shin et al¹⁸은 과도한 망막내낭포액이 관찰되는 환자가 베바시주맵에 반응이 없더라도, 베바시주맵에 비해 라니비주맵이 분자량이 작아서 더 확산될 수 있다는 이유로 라니비주맵에는 반응을 보일 수 있고, 다량의 망막하액을 가진 환자는 두

Table 2. Comparison of OCT findings of active AMD and end-stage AMD

	Active	End-stage	p-value*
Subretinal fluid (n, %)	67 (55.83)	17 (30.91)	0.003
Intraretinal cystoid fluid (n, %)	93 (77.50)	34 (61.82)	0.044
Subretinal hyperreflective material (n, %)	42 (35.00)	55 (100.0)	<0.001
Prechoidal cleft (n, %)	5 (4.16)	3 (5.45)	0.708
Atrophic scar (n, %)	2 (1.67)	4 (7.27)	0.079
Disciform scar (n, %)	11 (9.16)	49 (89.09)	<0.001
PED (n, %)	108 (90.00)	55 (100)	0.019
Serous PED	58 (48.33)	0 (0)	<0.001
Drusenoid PED	12 (10.00)	0 (0)	0.019
Hemorrhagic PED	8 (6.67)	0 (0)	0.057
Irregular f-PED	28 (23.33)	51 (92.72)	<0.001
Multilayered f-PED	2 (1.67)	4 (7.27)	0.058

Values are presented as n (%) unless otherwise indicated.

OCT = optical coherence tomography; AMD = age-related macular degeneration; PED = pigment epithelial detachment; f-PED = fibrovascular pigment epithelial detachment.

*Fisher's exact test.

Table 3. Statistical analysis of anatomical characteristics of active AMD and end-stage AMD

	Active	End-stage	p-value*
PED size (μm)	$2,123.37 \pm 1,184.55$	$3,747.83 \pm 1,460.09$	0.003
PED thickness (μm)	179.15 ± 152.27	301.27 ± 160.62	0.001
IS/OS defect size (μm)	$593.21 \pm 1,647.36$	$5,078.27 \pm 1,386.17$	0.001
FT (μm)	237.28 ± 57.05	375.80 ± 39.68	0.002
Macular 1 mm circle mean thickness (μm)	273.94 ± 25.27	400.20 ± 36.86	0.003
Macular volume (mm^3)	8.25 ± 0.59	9.35 ± 0.37	0.493
SRHRMT (μm)	36.26 ± 20.56	197.23 ± 22.69	0.001
FT-SRHRMT (μm)	219.72 ± 123.83	175.44 ± 48.87	0.134

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated.

AMD = age-related macular degeneration; SD = standard deviation; PED = pigment epithelial detachment; IS/OS = inner segment/outer segment; FT = foveal thickness; SRHRMT = subretinal hyperreflective material thickness.

*Mann-Whitney U-test.

가지 약제 모두에 반응이 없을 수 있다고 보고하였다. 이러한 연구는 치료에 반응이 없는 환자의 전반적인 황반부 상태를 파악하여 치료 중단시점을 체계적으로 제시하기에 한계가 있다. 이에 본 연구는 6개월 이상 20/1,000 이하의 시력을 유지하는 삼출성 나이관련황반변성의 망막 구조를 빛간섭단층촬영을 이용하여 분석하고, 더 이상의 항혈관내피세포성장인자 주사 치료가 필요 없는 말기형의 해부학적 특징을 파악하여 황반변성의 치료 종결 시점을 결정하는 데 참고하고자 하였다.

Varshney et al¹⁹에 따르면, 망막하 출혈이 발생된 환자의 35%에서 망막색소상피 파열이 동반되었고, 이들은 더 많은 횡수의 항혈관내피세포성장인자주입술을 받았다고 보고하였다. Empeslidis et al²⁰은 망막색소상피 파열이 섬유혈관성 망막색소상피박리로부터 자체적으로 발생하기도 하고, 항혈관내피세포성장인자주입술 이후에 부작용으로 발생할 수도 있다고 하였다. Gutfleisch et al²¹은 치료 과정에서 망막색소상피가 발생한 환자는 12개월 경과한 시점에서 31.2%가 저시력 상태를 보이고 21.9%가 세계보건기구 기준 법적 실명 상태에 도달한다고 보고하였고, Durkin et al²²은 중심와아래 발생한 망막색소상피 파열은 즉각적인 시력 저하로 이어지고 후에 원반반흔을 형성한다고 하였다. 본 연구에서도 활동형 군에 비해 말기형 군에서 망막하 출혈 및 망막색소상피 파열의 빈도가 높게 나타났고($p<0.05$), 황반부의 망막하 출혈과 망막색소상피박리 발생이 황반의 비가역적인 변화를 일으켜 시력상실에 관여하는 것으로 보인다.

빛간섭단층촬영에서 관찰되는 망막내낭포액은 저반사도의 낭포성 공간을 말하며, 망막내층의 활발한 혈관누출과 관련되어 항혈관내피세포성장인자 치료에 대해 반응이 좋아 높은 시력 회복을 기대할 수 있는 예측인자로 알려져 있다.²³⁻²⁵ Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials: Lucentis-Avastin Trial (CATT) study²³에서 황반부에 망막내낭포액이 남아 있는 경우가 망막내낭포액이 없는 경우보다 시력회복 정도가 낮았다고 보고하였고, Golbaz et al²⁴은 망막내낭포액과 망막하액은 항혈관내피세포성장인자 치료에 대체로 반응이 좋으나, 망막하액은 망막내낭포액에 비해 재발에 큰 연관성이 있다고 보고하였다. Simader et al²⁵은 치료 전 망막하액은 치료 후 시력회복에 별 영향이 없으며, 망막색소상피박리는 항혈관내피세포성장인자 치료에 반응이 낮고 매우 느리며, 치료 후 시력에 부정적인 영향을 끼치는 것으로 보고하였다. 망막하 고반사물질은 빛간섭단층촬영에서 회색의 고반사도를 띠는 비균질성의 물질이 감각신경층 아래에 관찰되는 것으로,²⁶ Shah et al²⁷은 망막하 출혈과 지질성 삼

출물이 망막하 고반사물질로 나타나 맥락막신생혈관의 활성 및 누출과 관련 있다고 보고하였다. 본 연구에서 망막내낭포액이나 망막하액 소견은 말기형 군에 비해 활동형 군에서 그 비율이 다소 높은 것으로 나타났고, 망막하 고반사물질 소견은 말기형 군에서 더 많이 관찰되었다. 이는 망막하 출혈 및 망막색소상피 파열로 인해 활동형 군보다 말기형 군에서 누출 빈도가 높게 발생하여 망막하 고반사물질이 더 많이 관찰되는 것으로 추측된다.

망막색소상피박리는 비혈관성(nonvascularized) 황반변성, 혈관성(vascularized) 황반변성, 결절맥락막혈관병증, 중심장액맥락막병증에서 흔히 관찰되는 소견이며,²⁸ 망막질환에 따라 빛간섭단층촬영상 망막색소상피박리의 특징적인 모양 및 성질을 보인다. 본 연구에서도 활동형 황반변성과 말기형 황반변성에서 보이는 망막색소상피박리의 종류가 달랐고, 크기 및 두께도 유의하게 차이가 있었다. 활동형 군은 망막의 전체적 구조가 보존된 상태에서 그 하부에 장액성 망막색소상피박리가 존재하는 경우가 많았다(48.33%). 활동형 군 중 23.33%에서 말기형 군과 유사하게 황반부에 불규칙한 형태의 섬유혈관성 망막색소상피박리가 있었지만 두께가 더 얇고 상부의 망막 구조가 보존되어 시력이 양호하였다. 말기형 군은 대부분 불규칙한 섬유혈관성 망막색소상피박리가 원반반흔을 형성하고 있고(92.72%), 평균 $3,747.83 \pm 1,460.09 \mu\text{m}$ 크기로 활동성 군에 비해 약 $1,600 \mu\text{m}$ 컸고($p=0.003$), 두께 역시 $301.27 \pm 160.62 \mu\text{m}$ 로 활동성 군에 비해 약 $120 \mu\text{m}$ 크게 나타났으며 그 차이가 통계적으로 유의하였다($p=0.001$).

치료받지 않은 대부분의 맥락막신생혈관은 외층감각망막과 망막색소상피층을 파괴하면서 섬유혈관성 상처로 진행하게 되고,²⁹ 유리체강내 항혈관내피세포성장인자주입술을 시행함에 따라 맥락막신생혈관이 활성을 잃어가면서 섬유성 반흔(scar)으로 변하게 된다.¹⁵ Rahimy et al¹⁶은 지속적인 항혈관내피세포성장인자 치료를 받은 경우에는 섬유혈관성 망막색소상피박리가 multilayered f-PED 형태를 보이며, 이는 망막색소상피 아래에서 망막색소상피와 신생혈관조직이 결합하여 발생한 것이라고 하였다. Prechoidal cleft는 맥락막층 위에서 혈관조직이 수축되어 발생한 빈 공간으로, 이들 소견은 망막색소상피층 아래에서 일어나는 반흔 과정으로 시세포층을 보호를 하여 좋은 시력을 유지하도록 도와준다고 보고하였다. 그러나, 본 연구에서는 활동형 군이나 말기형에서 multilayered f-PED, prechoidal cleft가 관찰되는 빈도가 통계적으로 유의하지 않게 나타났다($p>0.05$).

본 연구에서 빛간섭단층촬영을 통해 측정된 황반중점 두께, 황반중심두께, 총 황반부피는 말기형 군에서 더 크

고, 망막하 고반사물질의 두께 역시 평균값이 약 $160\ \mu\text{m}$ 차이로 더 크게 나타났다. 통계적으로 유의하지는 않지만 망막하 고반사물질의 두께를 제외한 황반중점두께는 오히려 말기형 군에서 활동형 군보다 약 $40\ \mu\text{m}$ 더 얇은 것으로 확인되었다. 이는 삼출황반변성의 진행에 따라 황반의 기능적 해부학적 구조물이 손상 받게 되고 최종적으로 망막하 고반사물질이나 다층의 섬유혈관성 망막색소상피 박리가 그 자리를 대신하면서 전체적으로 그 두께와 부피가 증가하는 양상을 보이는 것으로 생각된다.

본 연구에서 관찰된 말기형 군의 빛간섭단층촬영 소견은 4가지 정도로 분류되었는데, 치료에도 불구하고 반응이 없는 큰 범위의 망막내낭포액이 동반된 원반반흔이 있는 경우(Fig. 3A), 원반반흔에 활동성 병변 없이 망막의 구조가 파괴된 경우(Fig. 3B), 광수용체내외절경계선의 광범위한 소실을 보이면서 multilayered f-PED가 존재하는 경우(Fig. 3C), 광수용체내외절경계선의 소실 및 내층 망막의 위축에 비교적 두께가 얇은 섬유혈관성 망막색소상피가 동반된 경우(Fig. 3D)였다. Cohen et al¹⁴은 라니비주맵 치료에도 불구하고 15 글자 이상의 시력 저하를 보인 황반변성의 환자에서 시력저하의 원인을 분석하니, 심한 망막하 출혈 또는 망막색소상피 파열이 있었던 경우, 황반 위축의 진행이 있었던 경우, 섬유화가 있는 경우, 위축과 섬유화 두 가지 모두 동반된 경우였다고 보고하였다. 본

연구에서도 말기형 군에서 경과 관찰 중 망막하 출혈과 망막색소상피 파열이 말기형 군에서 유의하게 많이 발생하였고, 망막과 맥락막의 섬유화 및 위축으로 말기형 군 대부분에서 원반 반흔 및 범위가 큰 광수용체내외절경계선 소실이 관찰된 점이 Cohen et al¹⁴의 연구와 일치하였다.

본 연구의 한계점은 적은 수의 환자를 대상으로 후향적인 의무기록 분석에 의해 자료가 수집되었고, 환자의 경과에 따라 PRN 방식 또는 TER 방식을 선택하여 주사 간격을 달리하였으며, 다른 자료에 비해 주사 횟수가 적은 편이어서 치료 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 또한, 삼출성 나이관련 황반변성을 전형 맥락막신생혈관, 잠복 맥락막신생혈관, 결절맥락막혈관병증, 망막혈관중성증식으로 구분하여 활동기에서 말기형으로 진행되는 과정을 조사하지 못한 한계가 있다. 앞으로 빛간섭단층분석 혈관촬영(OCT angiography) 진단 장비가 점차 발전되어 망막과 맥락막 및 그에 포함된 혈관 구조를 더욱 세부적으로 가시화하는 것이 가능해지면 보다 의미 있는 연구 결과를 도출할 수 있을 것으로 기대한다.

저자들은 삼출성 나이관련황반변성으로 유리체강내 항혈관내피세포 치료에 반응이 없는 법적 실명에 도달한 환자들의 빛간섭단층촬영에서 관찰되는 소견들을 파악하여, 경과관찰 중 망막하 출혈이나 망막상피세포 파열의 발생 유무, 원반반흔과 불규칙한 섬유혈관성 망막색소상피박리

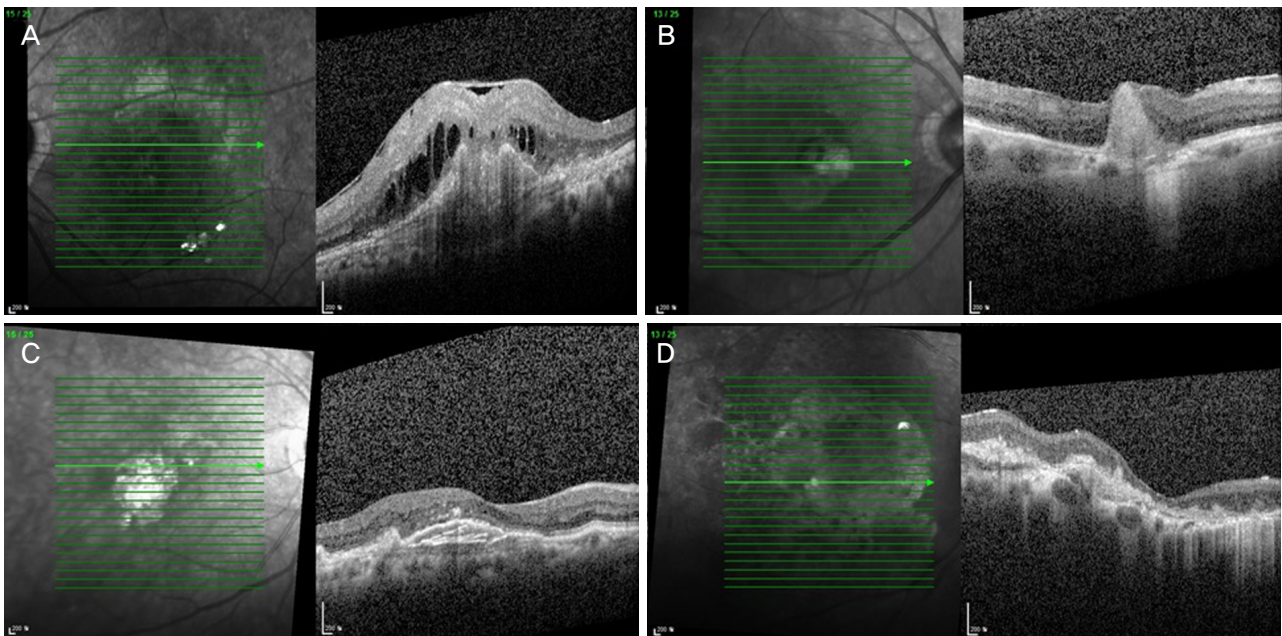


Figure 3. Four types of end-stage age-related macular degeneration. Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) images. (A) Shows disciform scar with intra-retinal cystoid fluid. SD-OCT image (B) demonstrates disciform scar with destruction of retinal layers. SD-OCT image (C) shows multilayered pigment epithelial detachment (PED) with broad inner segment/outer segment line disruption. SD-OCT image (D) demonstrates thin irregular fibrovascular PED with atrophy of inner retinal layer and inner segment/outer segment line disruptions.

및 광범위한 황반 부위의 광수용체내외절경계선 소실의 존재 여부를 종합적으로 판단한다면 향후 유리체강내 항혈관내피세포 치료 효과를 예상하는 데 참고가 될 수 있고, 이 환자들에서 6개월 이상의 치료에도 반응이 없다면 치료 종료를 결정하는 데 본 연구가 도움이 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology* 2008;115:116-26.
- 2) Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:1768-79.
- 3) Pauleikhoff D. Neovascular age-related macular degeneration: natural history and treatment outcomes. *Retina* 2005;25:1065-84.
- 4) Bressler SB. Introduction: understanding the role of angiogenesis and anti-angiogenic agents in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116(10 Suppl):S1-7.
- 5) Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:1-29.
- 6) Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 1993;100:1519-35.
- 7) Wilgus TA, Ferreira AM, Oberyzy TM, et al. Regulation of scar formation by vascular endothelial growth factor. *Lab Invest* 2000;8:579-90.
- 8) Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.
- 9) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
- 10) 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.
- 11) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
- 12) 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.
- 13) Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010;117:2134-40.
- 14) Cohen SY, Oubraham H, Uzzan J, et al. Causes of unsuccessful ranibizumab treatment in exudative age-related macular degeneration in clinical settings. *Retina* 2012;32:1480-5.
- 15) Daniel E, Toth CA, Grunwald JE, et al. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014;121:656-66.
- 16) Rahimy E, Freund KB, Larsen M, et al. Multilayered pigment epithelial detachment in neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2014;34:1289-95.
- 17) Cho SW, Bae JH, Song SJ. Anatomical non-responder to intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:1464-70.
- 18) Shin JY, Woo SJ, Ahn J, Park KH. Anti-VEGF-refractory exudative age-related macular degeneration: differential response according to features on optical coherence tomography. *J Korean Ophthalmol* 2013;27:425-32.
- 19) Varshney N, Jain A, Chan V, et al. Anti-VEGF response in macular hemorrhage and incidence of retinal pigment epithelial tears. *Can J Ophthalmol* 2013;48:210-5.
- 20) Empeslidis T, Vardarinos A, Konidaris V, et al. Incidence of retinal pigment epithelial tears and associated risk factors after treatment of age-related macular degeneration with intravitreal Anti-VEGF Injections. *Open Ophthalmol J* 2014;8:101-4.
- 21) Gutfleisch M, Heimes B, Schumacher M, et al. Long-term visual outcome of pigment epithelial tears in association with anti-VEGF therapy of pigment epithelial detachment in AMD. *Eye (Lond)* 2011;25:1181-6.
- 22) Durkin SR, Farmer LD, Kulasekara S, Gilhotra J. Change in vision after retinal pigment epithelium tear following the use of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254:1-6.
- 23) Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, et al. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2013;120:1860-70.
- 24) Golbaz I, Ahlers C, Stock G, et al. Quantification of the therapeutic response of intraretinal, subretinal, and subpigment epithelial compartments in exudative AMD during anti-VEGF therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1599-605.
- 25) Simader C, Ritter M, Bolz M, et al. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:1237-45.
- 26) Ores R, Puche N, Querques G, et al. Gray hyper-reflective subretinal exudative lesions in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014;158:354-61.
- 27) Shah VP, Shah SA, Mrejen S, Freund KB. Subretinal hyper-reflective exudation associated with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2014;34:1281-8.
- 28) Tan ACS, Simhae D, Balaratnasigam C, et al. A perspective on the nature and frequency of pigment epithelial detachments. *Am J Ophthalmol* 2016;172:13-27.
- 29) Kim SY, Sadda S, Pearlman J, et al. Morphometric analysis of the macula in eyes with disciform age-related macular degeneration. *Retina* 2002;22:471-7.

= 국문초록 =

유리체강내 항혈관내피세포성장인자주입술이 불필요한 말기 삼출황반변성의 해부학적 특징

목적: 삼출성 나이관련황반변성으로 인해 법적 실명(20/1,000 이하)에 도달한 환자들의 빛간섭단층촬영에서 나타나는 소견을 조사하여 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 치료가 불필요한 말기에 관찰되는 해부학적 특징을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 삼출성 나이관련황반변성을 진단받은 환자 중 유리체강내 항혈관내피세포성장인자주입술을 시행하여 최종내원일에 2줄 이상의 시력 호전을 보이거나 빛간섭단층촬영상 호전된 결과를 보인 환자 103명 120안(활동형 군)과 치료 받았음에도 반응이 없거나 첫 진단 시부터 반흔이 존재하여 최종 시력이 법적 실명에 도달한 환자 54명, 55안(말기형 군)의 의무 기록을 후향적으로 분석하였다. 연구 기간 중 최종내원일의 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영을 통하여 활동형 군과 말기형 군의 망막 구조 변화를 비교분석하였다.

결과: 활동형 군에 비해 말기형 군의 평균 연령이 약 5세 정도 높게 나타났고, 경과관찰 중 망막내 출혈 및 망막하 출혈과 망막상피세포 파열의 발생 빈도가 말기형 군에서 유의하게 높았다($p<0.05$). 빛간섭단층촬영에서 관찰되는 망막하액이나 망막내낭포액은 활동형 군에서 높은 빈도로 나타났고, 말기형 군 모두에서 망막하 고반사물질의 축적, 섬유혈관성 망막색소상피박리, 범위가 큰 광수용체내외 절경계선의 파열이 관찰되었다. 활동형 군에 비해 말기형 군에서 망막색소상피박리의 크기와 두께, 황반중점두께, 황반중심두께, 망막하 고반사물질 두께가 유의하게 더 컸고($p<0.05$), 말기형 군 대부분에서 최종적으로 원반반흔을 형성하였다.

결론: 말기 삼출성 나이관련황반변성 환자에서 경과관찰 중 망막 출혈이나 망막상피세포 파열이 발생하거나 원반반흔, 두꺼운 망막하 고반사물질, 섬유혈관성 망막색소상피박리 및 범위가 큰 황반 부위의 광수용체내외절경계선 소실이 관찰된다면 유리체강내 항혈관내피성장인자의 낮은 치료 효과를 예상할 수 있고, 이는 향후 치료 종결 시점을 결정하는 데 참고가 될 것으로 보인다.

〈대한안과학회지 2017;58(10):1145-1154〉