

삼출 나이관련황반변성에 의한 황반하출혈에서 유리체강내 애플리버셉트 단독요법의 임상적 효과

Intravitreal Aflibercept Monotherapy for Treating Submacular Hemorrhage Secondary to Neovascular Age-related Macular Degeneration

채수혜 · 안소은 · 윤희성

Sue Hey Chae, MD, Soh Eun Ahn, MD, Hee Seong Yoon, MD

성모안과병원

Sungmo Eye Hospital, Busan, Korea

Purpose: To evaluate the effects of intravitreal aflibercept injection in the treatment of submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration (nAMD).

Methods: This retrospective, observational study included patients diagnosed with nAMD with submacular hemorrhage treated with intravitreal aflibercept monotherapy. A total of 54 eyes of 54 patients were treated with an initial series of three monthly intravitreal aflibercept injections followed by as-needed injections. At the 6 month follow-up, changes in best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), and submacular hemorrhage area (SMH) were evaluated.

Results: The mean preoperative BCVA was 0.79 ± 0.59 logMAR, which improved significantly to 0.53 ± 0.46 logMAR at 3 months and 0.48 ± 0.50 logMAR at 6 months ($p < 0.001$, in both). The CMT significantly decreased in all eyes: preoperative, $454.4 \pm 131.5 \mu\text{m}$, to $242.6 \pm 39.7 \mu\text{m}$ at 6 months. The SMH was also reduced in all eyes: preoperative, 6.4 ± 4.8 disc areas (DAs) to 0.8 ± 1.4 DAs at 6 months. Ten eyes were diagnosed with typical nAMD (18.5%) and 44 eyes were diagnosed polypoidal choroidal vasculopathy (81.5%). There was no significant difference at 6 months in the visual outcomes of the subgroups.

Conclusions: Intravitreal aflibercept monotherapy is well-tolerated as a treatment in maintaining or improving vision in patients with SMH secondary to nAMD.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(5):437-443

Keywords: Aflibercept, Central macular thickness, Neovascular age-related macular degeneration, Submacular hemorrhage

삼출 나이관련황반변성은 노인에 있어서 시력저하를 유

발하는 대표적인 질환으로 알려져있다.¹⁻³ 삼출 나이관련황반변성에 의해서 발생하는 황반하출혈은 황반하출혈량에 따라서 예후가 결정되는데 출혈량이 많은 경우는 그 예후도 좋지 않은 것으로 보고되고 있다.¹ 맥락막 신생혈관은 혈관내피성장인자와 관련되어 발생하며 신생혈관 분지에 존재하는 내피세포는 장벽기능이 없으므로 감각신경망막, 망막색소상피층에서 단백질 및 지방삼출물 등의 누출이 발생하게 되고 이로 인하여 감각신경망막 조직은 손상되고 시력저하가 유발된다.⁴ 이와 동반된 황반하출혈은 혈괴에 의한 시세포의 물리적 손상, 망막과 맥락막 사이의 대사장애, 철 성분에 의한 독성작용 등으로 망막기능 손상을 일으

■ Received: 2017. 12. 28. ■ Revised: 2018. 2. 5.

■ Accepted: 2018. 4. 19.

■ Address reprint requests to Hee Seong Yoon, MD
Sungmo Eye Hospital, #409 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48064, Korea
Tel: 82-51-743-0775, Fax: 82-51-743-0776
E-mail: heesoon@dreamwiz.com

* This study was presented as a narration at the 118th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2017.

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

© 2018 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.

킬 수 있다.⁵ 삼출 나이관련황반변성에서 발생하는 황반하출혈의 치료법으로는 유리체절제술, 유리체강내 조직플라스미노겐 활성화제(tissue plasminogen activator, tPA)주입술, 팽창가스 주입술, 유리체강내 항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) 주입술 등이 있다. 그중 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술은 삼출 나이관련황반변성의 치료로 널리 사용되고 있으며 이로 인한 황반하출혈 환자들에서도 그 효과가 보고되고 있다.⁶⁻⁸ 삼출 나이관련황반변성에 의한 황반하출혈의 치료에 있어서 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술에 사용되는 약제 중 애플리버셉트의 치료 효과에 대한 보고는 아직 많지 않아 본 연구를 시행하게 되었다.

대상과 방법

2014년 9월부터 2017년 2월까지 안저검사, 형광안저촬영 검사 및 빛간섭단층촬영을 바탕으로 삼출 나이관련황반변성에 의한 황반하출혈로 진단 후 유리체강내 애플리버셉트(Eylea®, Regeneron, Tarrytown, New York, NY, USA and Bayer HealthCare, Berlin, Germany) 주입술로 치료받은 54명 54안을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 삼출 나이관련황반변성은 황반부의 맥락막신생혈관, 망막하액, 망막색소상피박리, 망막하 삼출물과 출혈을 시사하는 과형광 및 후기 누출을 보이는 경우로 정의하였으며,⁹ 안저소견, 형광안저혈관조영 소견, 인도시아닌그린혈관조영 결과를 종합적으로 판단하여 2개의 군으로 나누었다. 분지하는 혈관망과 그 말단부의 결절 병변을 보이는 특징적 소견이 있는 경우 결절맥락막혈관병증(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)으로 진단하였고, 이를 제외한 경우를 전형적 삼출 나이관련황반변성(typical neovascular age-related macular degeneration, typical nAMD)으로 분류하였다. 이전에 삼출 나이관련황반변성에 대하여 유리체강내 항혈관내피성장인자 치료를 받은 적이 있는 환자 또는 6개월 이상 경과관찰이 불가능하였던 환자들은 제외되었다.

대상 환자들은 진단 후 1개월 간격으로 3회의 유리체강내 애플리버셉트(2.0 mg/0.05 mL) 주입술 시행 후, 이후에는 재발하는 경우 추가 주사 치료를 시행받았다. 치료 전 및 주사 치료 후 3개월, 6개월째 최대 교정시력, 중심망막두께 및 황반하출혈 범위를 측정하여 비교하였다. 중심망막두께는 정확한 측정을 위하여 측정 시 빛간섭단층촬영 사진에서 망막색소상피층 인식 보정 작업을 실시하였고 1,500 μ m를 최대 측정 기준으로 설정하였다. 황반하출혈 범위 측정은 image J를 이용하여 disc area ratio를 산출하여 기록하였으며 20 disc areas (DAs) 이상은 제외하였다.

최대 교정시력은 통계분석을 위하여 logMAR로 변환하였으며 logMAR 시력표 3줄을 기준으로 시력호전과 시력저하로 구분하여 표기하였다. 치료 후 6개월간 logMAR 시력표 3줄 이내의 시력 변화를 보인 경우를 안정적인 경우로 표기하였다.

또한 삼출 나이관련황반변성을 유형에 따라 전형적 삼출 나이관련황반변성과 결절맥락막혈관병증으로 나누어 두 그룹 간의 유리체강내 애플리버셉트 치료 효과를 비교해 보고자 하였다. 6개월째 시력호전에 영향을 미치는 치료 전 인자에 대하여도 분석하였다.

통계학적 분석은 SPSS ver. 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 치료 전과 치료 후 시간의 흐름에 따른 시력변화의 비교, 중심망막두께의 비교, 황반하출혈 범위의 비교에는 Repeated Measures analysis of variance (ANOVA)를 이용하였다. 전형적 삼출 나이관련황반변성과 결절맥락막혈관병증 두 그룹 간의 비교에서 시력호전의 정도에 따른 비율의 비교에는 χ^2 test를 이용하였으며, 치료 후 6개월째 시력 호전 정도에 영향을 미치는 치료 전 인자들에 대한 비교에는 One-way ANOVA test를 이용하였다. 0.05 미만의 p 값을 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다. 본 연구는 헬싱키 선언에 입각한 성모안과병원의 연구윤리심의위원회(institutional review board, IRB)의 승인하에 진행되었다(승인번호: 2017-BM-03-1).

결 과

본 연구에 포함된 환자 총 54명 54안 중 성별은 남자 38명(38안) 여자 16명(16안)이었고, 초진 시 환자의 평균 연

Table 1. Baseline characteristics

	Values
Numbers (eyes)	54
Age (years)	72.3 \pm 8.7
Sex (male:female)	38:16
Diagnosis (n, %)	
Typical nAMD	10 (18.5)
PCV	44 (81.5)
Symptom duration (day)	15.0 \pm 16.0
BCVA (logMAR)	0.79 \pm 0.59
Central macular thickness (μ m)	454.4 \pm 131.5
Extent of submacular hmr (disc areas)	6.4 \pm 4.8
Number of injections	3.4 \pm 0.5

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

nAMD = neovascular age-related macular degeneration; PCV = polypoidal choroidal vasculopathy; BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution; hmr = hemorrhage.

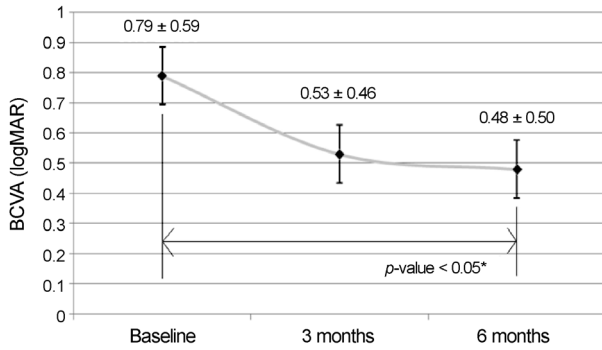


Figure 1. Changes in the mean logarithm of the minimum angle of resolution best-corrected visual acuity (BCVA) during follow-up period after aflibercept injection. BCVA improved at 3 months and 6 months from baseline. *Statistical analysis performed using repeated measures analysis of variance (ANOVA).

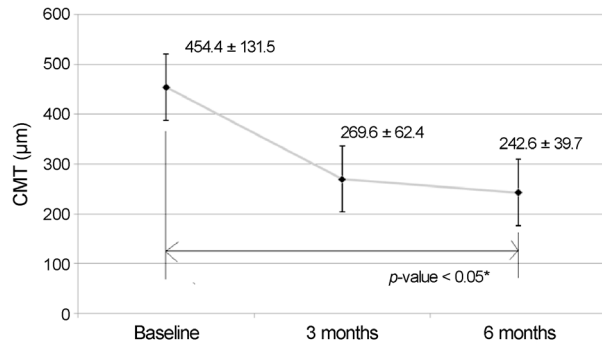


Figure 2. Changes in central macular thickness (CMT) (μm) of eyes received aflibercept monotherapy for submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration, according to the follow-up period. The CMT was reduced at 3 months and 6 months from baseline. *Statistical analysis performed using repeated measures analysis of variance (ANOVA).

Table 2. Distribution of eyes according to the change in visual acuity

Change in BCVA from baseline	3 months	6 months
Gain ≥3 lines (≥0.3 logMAR)	18 (33.3)	23 (42.6)
Stable	32 (59.3)	26 (48.1)
Loss ≥3 lines (≥0.3 logMAR)	4 (7.4)	5 (9.3)

Values are presented as n (%).

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

령은 72.3 ± 8.7 세였으며 유리체강내 애플리버셉트 주사는 관찰기간 동안 평균 3.4 ± 0.5 회 시행되었다. 환자들은 내원 시까지 평균 15.0 ± 16.0 일의 증상기간을 보였다. 치료 전 평균 최대 교정시력은 0.79 ± 0.59 logMAR, 평균 중심 망막두께는 454.4 ± 131.5 μm였으며, 황반하출혈의 범위는 6.4 ± 4.8 DAs였다(Table 1).

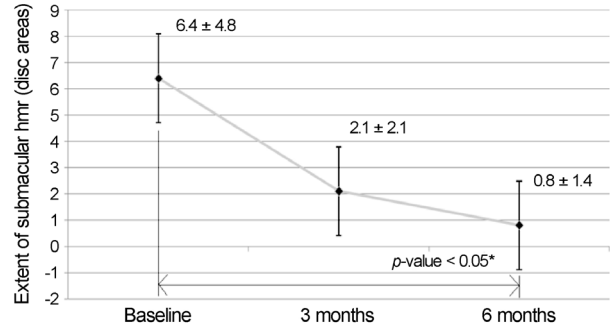


Figure 3. Changes in the extent of submacular hemorrhage (disc areas) during follow-up period after aflibercept injection. The extent of submacular hemorrhage areas reduced at 3 months and 6 months from baseline. *Statistical analysis performed using repeated measures analysis of variance (ANOVA).

유리체강내 애플리버셉트 주입술을 시작하고 치료 후 3개월째 평균 최대 교정시력은 0.53 ± 0.46 logMAR, 6개월째 평균 최대 교정시력은 0.48 ± 0.50 logMAR로 시간에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$) (Fig. 1). 유리체강내 애플리버셉트 주사 6개월째 시력이 logMAR 시력표 3줄 이상 호전된 환자는 23명(42.6%)이었으며, 26명(48.1%)은 3줄 이내의 변화를 보이며 안정된 시력을 유지하였다(Table 2).

중심망막두께는 유리체강내 애플리버셉트 주사 후 3개월째 269.6 ± 62.4 μm, 6개월째 242.6 ± 39.7 μm로 시간에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$) (Fig. 2). 황반하출혈의 범위도 주사 3개월째 2.1 ± 2.1 DAs, 6개월째 0.8 ± 1.4 DAs로 시간에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$) (Fig. 3, 4).

환자군을 유형에 따라 전형적 삼출 나이관련황반변성 그리고 결절맥락막혈관병증으로 나누어서 비교해 본 결과, 전형적 삼출 나이관련황반변성 환자군의 치료 전 최대 교정시력은 평균 0.66 ± 0.40 logMAR, 중심망막두께는 398.9 ± 93.8 μm, 황반하출혈의 범위는 4.5 ± 3.8 DAs였다. 결절맥락막혈관병증 환자군의 치료 전 최대 교정시력은 0.82 ± 0.63 logMAR, 중심 망막두께는 467 ± 136.4 μm 황반하출혈의 범위는 6.8 ± 5.0 DAs였다. 치료 전 인자에 있어서 두 군 사이에 통계적으로 의미있는 차이는 없었다($p = 0.460$, $p = 0.176$, $p = 0.141$). 6개월간의 치료 후 전형적 삼출 나이관련황반변성 환자군의 최대 교정시력은 평균 0.52 ± 0.50 logMAR, 중심망막두께는 258.4 ± 48.9 μm, 황반하출혈의 범위는 0.1 ± 0.3 DAs였다. 결절맥락막혈관병증 환자군의 치료 후 최대 교정시력은 0.47 ± 0.51 logMAR, 중심망막두께는 238.9 ± 37.0 μm, 황반하출혈의 범위는 0.9 ± 1.4 DAs였다. 치료 후 결과 역시 두 군 간의 유의한 차이는 보이지

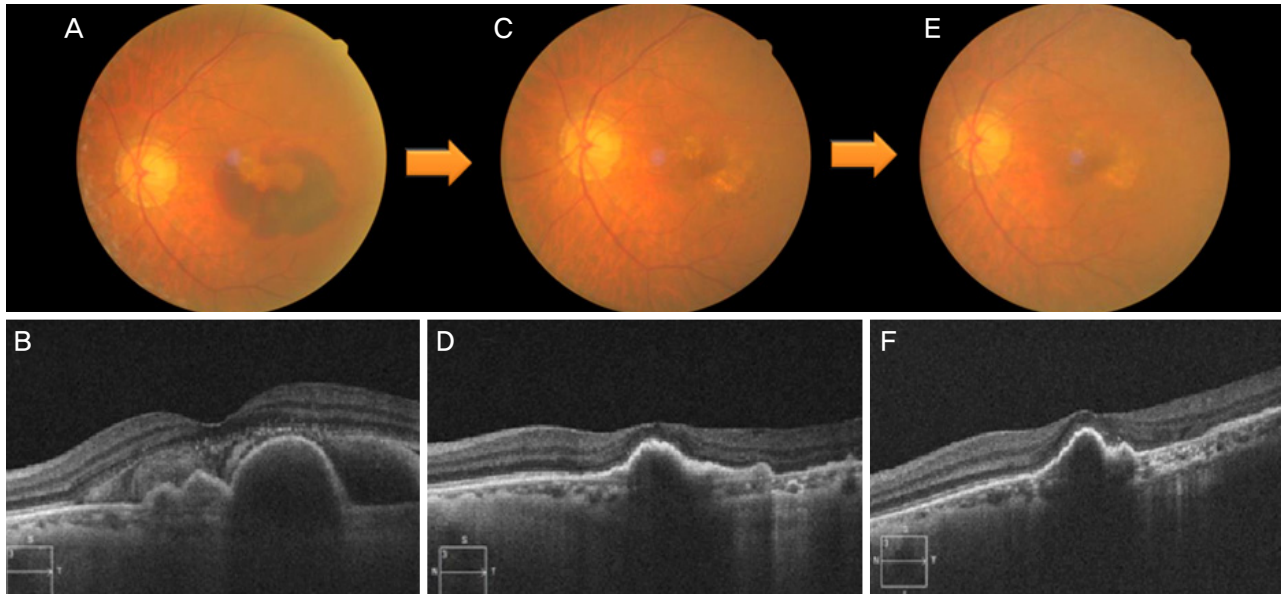


Figure 4. Color fundus photographs and optical coherence tomography (OCT) images of a case of submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal aflibercept injection. (A) Color photograph at presentation. (B) OCT at presentation. (C) Color photograph at 3 months follow-up. (D) OCT at 3 months follow-up. (E) Color photograph at 6 months follow-up. (F) OCT at 6 months follow-up. The reduction of submacular hemorrhage was observed after intravitreal aflibercept injection.

Table 3. Characteristics of patients into 2 groups according to the diagnosis: typical neovascular age-related macular degeneration (typical nAMD) and polypoidal choroidal vasculopathy (PCV)

	Typical nAMD (n = 10)	PCV (n = 44)	p-value (t-test)
Baseline			
BCVA (logMAR)	0.66 ± 0.40	0.82 ± 0.63	0.460*
Extent of hmr (disc areas)	4.5 ± 3.8	6.8 ± 5.0	0.176*
CMT (μm)	398.9 ± 93.8	467 ± 136.4	0.141*
6 months F/U			
BCVA (logMAR)	0.52 ± 0.50	0.47 ± 0.51	0.808*
Extent of hmr (disc areas)	0.1 ± 0.3	0.9 ± 1.4	0.066*
CMT (μm)	258.4 ± 48.9	238.9 ± 37.0	0.164*
Gain ≥3 lines:Stable:Loss ≥3 lines (n, %)	3 (30.0):6 (60.0):1 (10.1)	20 (45.5):19 (43.2):5 (11.4)	0.775†
RPE tear (n, %)	1 (10)	2 (4.5)	0.497†
Vitreous hemorrhage (n, %)	0 (0)	2 (4.5)	0.492†

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

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution; hmr = hemorrhage; CMT = central macular thickness; F/U = follow-up; RPE = retinal pigment epithelium.

*Statistical analysis performed using paired t-test for continuous variables; †Statistical analysis performed using χ^2 test for categorical variables.

않았다($p=0.080$, $p=0.066$, $p=0.164$). 치료 후 시력이 logMAR 시력표 3줄 이상의 호전 또는 3줄 이내의 유지를 보인 환자 비율은 삼출 나이관련황반변성에서 90%를 차지하였고 결절맥락막혈관병증에서는 88.7%를 차지하였으며 두 군 간의 유의한 차이는 아니었다($p=0.775$).

전형적 삼출 나이관련황반변성군에서 망막색소상피파열 발생이 동반된 경우는 1안, 유리체 출혈이 발생한 경우는

없었고, 결절맥락막혈관병증군에서 망막색소상피파열은 2안, 유리체 출혈이 생긴 경우는 2안이 있었다. 두 군 사이에 통계학적으로 의미있는 차이는 아니었다($p=0.497$, $p=0.492$) (Table 3).

유리체강내 애플리버셉트 주입술을 시행하고 6개월째 치료 결과에 영향을 미친 치료 전 인자들에 대하여 살펴보았다. 치료 전 최대 교정시력과 치료 전 황반하출혈의 범위가

Table 4. Frequency distribution of changes in visual acuity at 6 months

Suspected factors associated with changes in BCVA	Gain ≥ 3 lines (n = 33)	Stable (n = 25)	Loss ≥ 3 lines (n = 6)	p-value*
Age (years)	71.5 \pm 7.3	71.0 \pm 9.6	77.6 \pm 4.4	0.138
Duration of symptom (day)	9.6 \pm 5.3	18.5 \pm 20.2	12.0 \pm 4.4	0.435
Extent of hemorrhage at baseline (disc areas)	6.2 \pm 5.2	5.5 \pm 3.1	11.1 \pm 7.3	0.033
Baseline BCVA (logMAR)	1.17 \pm 0.57	0.46 \pm 0.41	0.72 \pm 0.55	<0.001
Baseline CMT(μ m)	456.1 \pm 123.3	427.5 \pm 115.9	559.7 \pm 187.2	0.085
Number of injections	3.4 \pm 0.5	3.4 \pm 0.5	3.5 \pm 0.5	0.827

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

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution; CMT = central macular thickness.

*Statistical analysis performed using one-way analysis of variance (ANOVA).

통계적으로 유의하게 치료 효과에 영향을 미치는 인자들로 나타났다($p < 0.05$, in both) (Table 4).

고 찰

나이관련황반변성은 황반하출혈을 일으키는 흔한 원인이다. 2010년 발표된 국내 나이관련황반변성에 대한 기초 역학조사에 따르면 초진 시 삼출 나이관련황반변성으로 진단받은 환자 중 황반하출혈을 보이는 비율이 32.6%, 그중 광범위 황반하출혈은 1%에서 관찰되었다.¹⁰ 나이관련황반변성에서 발생하는 황반하출혈은 그 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 적절한 치료를 받지 못할 경우, 화학적인 또는 물리적인 영향으로 인한 영구적인 망막 손상이 발생하며 망막색소상피의 대사 자체가 위협을 받을 수 있다. 나이관련황반변성에서 발생한 황반하출혈에 대한 유리체강내 항혈관내피성장인자(anti-VEGF) 주입술을 이용한 치료가 활발히 이루어지고 있으며 유리체강내 조직플라스미노겐활성제주입술, 가스 주입술 그리고 유리체 절제술을 이용한 방법과 견주어 비슷하거나 더 나은 시력의 호전을 보이면서 맥락막신생혈관의 해부학적인 개선을 나타낸다고 보고되었다.¹¹⁻¹³ Kim et al¹⁴은 나이관련황반변성에서 발생한 황반하출혈을 진단받은 환자들을 대상으로 유리체강내 라니비주맵과 베바시주맵 주입술 단독치료를 시행하면서 24개월간의 치료 효과를 관찰한 결과 의미있는 시력호전을 보인다는 결과를 얻었으며, Kim et al¹⁵은 같은 치료를 초기 진단 당시 황반하출혈량이 평균 13.9 DAs로 많았던 환자를 대상으로 진행하여 12개월간의 경과를 관찰하고 의미있는 시력호전이 있다라는 결과를 도출해냈다. Cho et al¹⁶은 나이관련황반변성에서 발생한 황반하출혈을 진단받은 환자들을 대상으로 유리체강내 항혈관내피성장인자 단독요법으로 치료한 경우와 유리체강내 항혈관내피성장인자와 팽창가스 병합요법으로 치료한 환자의 치료 결과를 비교하여 보았고, 3줄 이상 시력호전을 보인 환자의 비율은

병합요법으로 치료한 환자가 더 많았지만 평균 최대 교정시력은 두 군 간의 유의한 차이가 없었다고 하였다.

애플리버셉트는 라니비주맵과 베바시주맵과는 달리 혈관내 피성장인자A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)만이 아니라 혈관내피성장인자B (vascular endothelial growth factor B, VEGF-B) 그리고 태반성장인자(placental growth factor, PLGF)에도 결합하여 라니비주맵과 베바시주맵에 비해서 더 높은 결합 친화도를 보인다고 알려져있다.¹⁷ Zhang et al¹⁸은 애플리버셉트와 라니비주맵 주사의 효과를 비교해본 메타분석 연구 결과, 시력저하가 있었던 환자들에서 애플리버셉트가 라니비주맵에 비하여 상대적으로 좋은 효과를 나타냈음을 보고하였다. Shin et al¹⁹은 초진 시 나이관련황반변성에서 발생한 황반하출혈로 진단받은 25안을 대상으로 애플리버셉트 유리체강내 주입술을 시행한 결과, 96%의 환자들이 시력호전 또는 유지를 보였다고 보고하였다. Yamamoto et al²⁰은 결절맥락막혈관병증에서의 황반하출혈 환자들을 대상으로 애플리버셉트 유리체강내 주입술을 시행한 결과, 95.5%에서 시력 호전 또는 유지되는 결과를 보였다고 보고하였다. 본 연구에서는 삼출 나이관련황반변성에서 발생한 황반하출혈로 진단받은 54안을 대상으로 6개월간의 치료경과를 살펴보고 90.7%에서 시력호전 또는 유지되는 결과를 보였다. Shin et al¹⁹의 연구에서 중심망막두께는 치료 전과 6개월째 560.8 \pm 215.3 μ m, 299.8 \pm 160.2 μ m로 유의하게 감소하였으며 황반하출혈의 범위는 치료 전과 6개월째 10.5 \pm 7.1 mm², 1.8 \pm 6.5 mm²로 유의하게 감소하였음을 보고하였다($p < 0.05$, in both). 본 연구에서도 치료 전과 6개월째 중심망막두께가 454.4 \pm 131.5 μ m, 242.6 \pm 39.7 μ m로 유의하게 감소하였으며, 황반하출혈의 범위는 6.4 \pm 4.8 DAs, 0.8 \pm 1.4 DAs로 유의하게 감소를 보이며($p < 0.05$, in both), 이전 연구들과 마찬가지로 애플리버셉트의 좋은 치료 효과를 확인할 수 있었다.

앞서 보고된 타 연구들에서 시력호전에 영향을 미치는 치료 전 인자들로 초기 최대 교정시력, 증상발현기간, 황반

하출혈 범위, 중심망막두께 등이 보고되었다.^{15,16,19,21,22} Shin et al¹⁹은 단기 초기 최대 교정시력이 치료 6개월째 최대 교정시력에 영향을 주는 인자라고 하였다. 본 연구에서는 치료 전 최대 교정시력과 더불어 치료 전 황반하출혈의 범위가 치료 6개월째 최대 교정시력에 영향을 주는 인자로 확인되었다($p<0.05$).

결론적으로, 유리체강내 애플리버셉트 단독요법은 삼출 나이관련황반변성에 의한 황반하출혈에서 구조적 개선, 시력의 호전 및 유지에 효과적인 방법으로 생각된다. 다만 이번 연구는 후향적연구로써 환자군 선택에 있어서 편견이 개입되었을 가능성이 있으며, 그 대상이 황반하출혈량이 많았던 환자를 제외한 실험군으로 구성되었다는 점, 또한 황반하출혈의 특성상 약물에 의한 효과와 자연경과에 따른 호전 가능성을 명확하게 구분하여 설명할 수 없다는 점에 한계점이 있다. 애플리버셉트의 치료 효과에 대한 충분한 근거 확립을 위해서는 다른 종류의 항혈관내피세포성장인자 주입술을 시행한 환자군과의 비교를 포함한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Scupola A, Coscas G, Soubrane G, Balestrazzi E. Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999;213:97-102.
- 2) Toth CA, Morse LS, Hjelmeland LM, Landers MB 3rd. Fibrin directs early retinal damage after experimental subretinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 1991;109:723-9.
- 3) Lewis H. Intraoperative fibrinolysis of submacular hemorrhage with tissue plasminogen activator and surgical drainage. *Am J Ophthalmol* 1994;118:559-68.
- 4) Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol* 1976;60:324-41.
- 5) Berrocal MH, Lewis ML, Flynn HW Jr. Variations in the clinical course of submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1996;122:486-93.
- 6) Schouten JS, La Heij EC, Webers CA, et al. A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1-11.
- 7) Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
- 8) Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, Stewart MW. Aflibercept for age-related macular degeneration: a game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol* 2012;154:222-6.
- 9) Seddon JM, Sharma S, Adelman RA. Evaluation of the clinical age-related maculopathy staging system. *Ophthalmology* 2006;113:260-6.
- 10) Park KH, Song SJ, Lee WK, et al. The results of nation-wide registry of age-related macular degeneration in Korea. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:516-23.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Cho HJ, Koh KM, Kim HS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor monotherapy in the treatment of submacular hemorrhage secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013;156:524-31.
- 14) Kim KH, Kim JH, Chang YS, et al. Clinical outcomes of eyes with submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Korean J Ophthalmol* 2015;29:315-24.
- 15) Kim HS, Cho HJ, Yoo SG, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monotherapy for large submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2015;29:1141-51.
- 16) Cho HJ, Koh KM, Kim JH, et al. Intravitreal ranibizumab injections with and without pneumatic displacement for treating submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2015;35:205-12.
- 17) Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:11393-8.
- 18) Zhang Y, Chioreso C, Schweizer ML, Abramoff MD. Effects of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis of observational comparative studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:5616-27.
- 19) Shin KH, Lee TG, Kim JH, et al. The efficacy of intravitreal aflibercept in submacular hemorrhage secondary to wet age-related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol* 2016;30:369-76.
- 20) Yamamoto A, Okada AA, Kano M, et al. One-year results of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology* 2015;122:1866-72.
- 21) Iacono P, Parodi MB, Introini U, et al. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization with large submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* 2014;34:281-7.
- 22) Kim JH, Chang YS, Kim JW, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for submacular hemorrhage from choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2014;121:926-35.

= 국문초록 =

삼출 나이관련황반변성에 의한 황반하출혈에서 유리체강내 애플리버셉트 단독요법의 임상적 효과

목적: 삼출 나이관련황반변성에 의한 황반하출혈에서 유리체강내 애플리버셉트 단독요법을 이용하여 치료한 6개월의 임상적 효과를 보고하고자 한다.

대상과 방법: 삼출 나이관련황반변성에 의한 황반하출혈로 진단 후 유리체강내 애플리버셉트 주입술로 치료받은 54명 54안을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 진단 후 1개월 간격으로 3회의 주사 후, 이후에는 재발하는 경우 추가 치료를 시행하였다. 치료 전 및 주사 후 3개월, 6개월째 최대 교정시력, 중심망막두께 및 황반하출혈 범위를 측정하여 비교하였다. 나이관련황반변성 유형에 따른 결과의 차이를 비교하였고, 6개월째 시력호전에 영향을 미치는 치료 전 인자에 대해 분석하였다.

결과: 치료 전 및 주사 후 3, 6개월에 측정한 최대 교정시력은 각각 0.79 ± 0.59 logMAR, 0.53 ± 0.46 logMAR, 0.48 ± 0.50 logMAR로 치료 전보다 주사 후 유의하게 호전된 결과를 보였다($p < 0.001$, in both). 6개월 동안 49안(90.7%)에서 logMAR 3줄 이상의 시력호전 및 logMAR 3줄 이내의 시력유지를 보였다. 중심망막두께는 치료 전 $454.4 \pm 131.5 \mu\text{m}$ 에서 6개월째 $242.6 \pm 39.7 \mu\text{m}$ 로 유의하게 감소하였으며($p < 0.001$), 황반하출혈 범위도 치료 전 6.4 ± 4.8 disc areas (DAs)에서 6개월째 0.8 ± 1.4 DAs로 유의하게 감소하였다($p < 0.001$). 전형적 삼출 나이관련황반변성은 10안(18.5%), 결절맥락막혈관병증은 44안(81.5%)이었고, 6개월째 시력호전에 있어서 두 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.616$).

결론: 유리체강내 애플리버셉트 단독요법은 삼출 나이관련황반변성에 의한 황반하출혈에서 구조적 개선, 시력의 호전 및 유지에 효과적인 방법으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2018;59(5):437-443〉
