

습성 나이관련황반변성에서 안축장이 초기 항혈관내피성장인자 치료 후 재발에 미치는 영향

Influence of Axial Length on Recurrence of Wet Age-related Macular Degeneration after Initial Treatment

조수연¹ · 이윤곤¹ · 한상윤¹ · 태기선² · 김종우¹ · 김철구¹ · 이동원¹ · 김재휘¹

Soo Yeon Cho, MD¹, Youn Gon Lee, MD¹, Sang Yun Han, MD¹, Kee Sun Tae, MD², Jong Woo Kim, MD¹,
Chul Gu Kim, MD¹, Dong Won Lee, MD¹, Jae Hui Kim, MD¹

건양대학교 의과대학 김안과병원 안과학교실¹, 태안과의원²

Department of Ophthalmology, Kim's Eye Hospital, Konyang University College of Medicine¹, Seoul, Korea
Tae Eye Clinic², Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the influence of axial length on the recurrence of wet age-related macular degeneration (AMD) after anti-vascular endothelial growth factor therapy.

Methods: A retrospective review of the medical records for 45 eyes of 45 patients, who were diagnosed with neovascular AMD and treated with three ranibizumab injections per month, was performed. Axial length was compared between eyes with (recurrence group) and without (no recurrence group) recurrence of fluid during a 12-month follow-up period. In eyes with recurrence, the association between axial length and the time between the third injection and the first recurrence was also evaluated.

Results: The axial length was measured at a mean of 20.6 ± 10.1 months after the diagnosis of neovascular AMD. The mean axial length at that time was 23.33 ± 0.90 mm. The mean axial length was 23.29 ± 0.96 mm in the recurrence group ($n = 30$) and 23.40 ± 0.79 mm in the no-recurrence group ($n = 15$). There was no difference in the axial length between the two groups ($p = 0.709$). In the recurrence group, the period between the third injection and the first recurrence was not associated with axial length ($p = 0.582$).

Conclusions: There was no significant difference in axial length between eyes with and without recurrence after initial treatment for wet AMD. In addition, the time to first recurrence was not significantly associated with axial length. Because the present study was retrospective and the sample size was small, further prospective studies with a better design are needed to more accurately assess the influence of axial length.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(1):47-54

Keywords: Age-related macular degeneration, Anti-vascular endothelial growth factor, Axial length, Choroidal neovascularization, recurrence

■ Received: 2017. 11. 30. ■ Revised: 2018. 4. 19.

■ Accepted: 2018. 12. 20.

■ Address reprint requests to **Jae Hui Kim, MD**
Kim's Eye Hospital, #136 Yeongsin-ro, Yeongdeungpo-gu,
Seoul 07361, Korea
Tel: 82-2-2671-7665, Fax: 82-2-2671-6359
E-mail: kjh7997@daum.net

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

습성 나이관련황반변성은 60대 이상에서 주로 발생하는 노인성 질환으로¹ 선진국에서 실명의 주된 원인 중 하나이다.² 유리체강내 항혈관내피성장인자 주사는 습성 나이관련황반변성의 치료에 매우 효과적인 방법이나³⁻⁵ 약제의 특성상 일정 시간이 지나면 안구 내 농도가 저하되며,^{6,7} 이러한 농도의 저하는 질환의 재발을 유발할 수 있는 것으로 알

려져 있다.⁸ 실제로 주사 치료를 중단하는 경우 대부분의 환자에서 재발이 나타났다.^{9,10}

유리체강내 항혈관내피성장인자 주사의 효과를 평가한 최초 임상시험에서는 1개월 혹은 2개월 간격으로 지속적으로 주사하는 방법이 이용되었으나^{3,4} 고가의 약제비 및 병원을 자주 방문해야 하는 문제 등으로 인해 환자의 부담을 줄여주면서 치료 성적을 향상시키기 위한 방안이 모색되어 왔다. 1개월 간격 3회 주사 후 경과 관찰하면서 재발 시에만 주사하는 방법인 as-needed 방법은 주사를 효율적으로 시행하여 환자의 경제적 부담을 줄여줄 수 있는 유용한 방법으로 널리 이용되고 있다. 연구를 통해 재발과 연관된 인자를 확인할 수 있다면 as-needed 방법을 이용하는 데 있어서 환자를 어느 시점에 경과 관찰하고 재치료를 시행해야 하는가에 대한 기준을 정하는 데에 도움이 될 수 있을 것이다.

과거 안내 유리체내 항생제 주사를 시행하는 데 있어서 Teichmann은 안구 용적이 큰 경우, 그렇지 않은 경우에 비해 주사 직후 약제의 농도가 낮을 뿐 아니라 농도가 감소하는 속도도 더 빠를 수 있어 결과적으로 적절한 효과를 오래 지속하지 못할 수 있다는 우려를 제기하였다.¹¹ 그러나 Krohne et al¹²의 연구에서는 안구 용적이 항혈관내피성장인자의 안구 내 약동학에 영향을 미치지 못하는 것으로 나타나 서로 상반된 결과를 보였다. 이에 본 연구에서는 습성 나이관련황반변성 환자를 대상으로 안축장과 초기 치료 후 첫 재발까지의 시기 및 재발률과의 연관성에 대해 분석하여 안축장이 습성 나이관련황반변성 환자를 치료할 때 중요하게 고려해야 하는 인자인지 확인하고자 한다.

대상과 방법

본 연구는 단일 기관에서 시행된 후향적 연구이다. 2011년 1월부터 2016년 1월까지 습성 나이관련황반변성으로 진단된 후 ranibizumab (Lucentis®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA) 주사를 시행 받은 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 다음과 같은 기준을 충족시킨 환자를 연구에 포함하였다. 1) 50세 이상, 2) 경과 관찰기간 동안 안축장을 측정한 적이 있는 경우, 3) 초기 치료로 1개월 간격 3회 ranibizumab 주사를 시행 받은 경우, 4) 3회 주사 후 망막하액/망막내액이 완전히 흡수된 경우.

진단 시 환자의 최대교정시력을 측정하였으며, 세극등을 이용한 안저검사 및 빛간섭단층촬영(SLO®, OTI Ophthalmic Technologies Inc, Toronto, Canada; Spectralis®, Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany; RS 3000®, Nidek Co., Ltd., Tokyo, Japan)을 시행하였다. 형광안저혈관조영술 역

시 진단 당시 모든 환자에서 시행되었으며 인도시아닌그린 혈관조영술의 경우 이후 치료자의 판단에 따라 시행하였다. 안축장은 IOL-Master® (Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany)를 이용하여 측정하였는데, 초기 치료 후 경과 관찰 중 백내장수술을 위한 사전검사에서 안축장을 측정하였다. 습성 나이관련황반변성은 안저 소견과 형광안저혈관조영검사 및 빛간섭단층촬영 결과를 바탕으로 진단하였으며, 50세 이상의 환자를 대상으로 하였다. 망막색소상피박리, 망막출혈, 혹은 망막하액과 함께 형광안저혈관조영술에서 뚜렷한 형광누출이 나타나는 경우 습성 나이관련황반변성으로 진단하였다.

첫 3회 주입술 후 망막하액/망막내액이 완전히 흡수되지 않은 경우 주된 분석에서는 제외하였으며, 망막하액/망막내액이 완전히 흡수된 안과 안축장을 비교하는 분석에만 포함하였다. 다음과 같은 경우 연구에서 제외하였다; 1) 습성 나이관련황반변성 진단 후 경과 관찰기간이 12개월 미만인 경우, 2) 이전에 황반변성에 대한 치료를 시행 받은 경우, 3) 이전에 백내장이나 유리체망막 수술을 시행 받은 경우, 4) 심한 매체혼탁, 5) 원반모양 반흔, 6) 증식당뇨망막병증, 망막정맥폐쇄 등 다른 망막 혈관 질환이 동반된 경우, 7) treat-and-extend 방법과 같은 proactive treatment로 치료받은 경우, 8) 12개월의 경과 관찰기간 동안 백내장이나 유리체 망막수술을 시행 받은 경우, 9) 습성 나이관련황반변성 진단 당시 위수정체안이나 무수정체안이었던 경우. 본 연구는 헬싱키선언에 입각하여 시행되었으며, Institutional Review Board (IRB) 승인을 획득하였다(Kim's Eye Hospital IRB, No. 2017-11-007).

환자의 나이, 성별을 확인하였으며, 고혈압, 및 당뇨 병력 유무를 확인하였다. 인도시아닌그린혈관조영술을 시행한 환자들의 경우 그 결과를 바탕으로 습성 나이관련황반변성의 아형을 구분하였다. 분지혈관망을 동반하거나 동반하지 않는 결절 모양 과형광 병변이 발견되는 경우 결절맥락막혈관병증으로 진단하였으며, 망막내 혈관신생이나 혈관 문합이 관찰되는 경우 망막혈관종성증식으로 진단하였다. 나머지 안들은 전형적 습성 나이관련황반변성으로 진단하였다.

유리체내주사는 외래 수술실에서 시행되었다. 시술 전 0.5% proparacaine (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 점안한 뒤 1.25% povidone iodine을 시술할 눈에 점안하고 속눈썹을 포함하여 눈 주위를 닦았다. 개검기를 끼우고 1.25% povidone iodine을 다시 한 번 점안한 뒤 각막 윤부에서 3.0 mm 혹은 3.5 mm 떨어진 하측 사분면 혹은 상측 사분면에 30게이지 일회용 바늘을 이용하여 ranibizumab (0.5 mg/0.05 mL)을 주사하였다.

진단 후 최초 치료로 1개월 간격으로 3회 주사를 시행하

였다. 이후 1-2개월 간격으로 경과 관찰을 시행하였으며, 장기간 재발이 없던 경우 의사의 판단에 따라 3개월까지 경과 관찰 간격을 연장하였다. 모든 환자들은 추적 관찰 시 교정시력과 안압을 측정하고, 세극등을 이용한 안저검사, 안저촬영 및 빛간섭단층촬영을 시행하였다. 형광안저혈관조영술의 경우 진단 당시 및 3회 유리체내주사 후 1개월 시점에 시행하였으며, 이후에는 치료자의 판단에 따라 시행하였다. 빛간섭단층촬영에서 망막하액/망막내액이 발생한 경우 혹은 안저검사에서 망막/망막하 출혈이 발생한 경우를 재발로 정의하였다.

전체 환자를 대상으로 12개월의 경과 관찰기간 동안 재발의 빈도 및 3회 주사 이후 첫 재발까지의 기간을 확인하였다. 1회 이상의 재발을 보인 군을 ‘재발한 군’, 12개월 동안 한 번도 재발하지 않은 경우를 ‘재발하지 않은 군’으로 나누어 양 군 간에 안축장을 포함하여 나이, 성별, 고혈압, 당뇨, 습성 나이관련황반변성의 아형(전형적 습성 나이관련황반변성+망막혈관중성증식 vs. 결절맥락막혈관병증) 및 진단 당시의 시력에 차이가 있는지를 비교하였다. 재발한 군에서 3회 주사 이후 첫 재발까지의 기간과 안축장과의 상관관계를 분석하였으며, 추가적으로 전체 안을 짧은 안축장 군(안축장<23.30 mm)과 긴 안축장 군(안축장≥23.30 mm)으로 나누어 양 군 사이에 재발의 차이가 있는지 확인하였다. 재발한 안을 대상으로 짧은 안축장 군과 긴 안축장 군 사이에 진단 후 12개월 동안 추가 주사의 횟수에 차이가 있는지 확인하였다. 전체 안을 습성 나이관련황반변성의 아형에 따라 2개의 군, 전형적 습성 나이관련황반변성+망막혈관중성증식, 결절맥락막혈관병증으로 나누었으며, 각 질환군 내에서 재발한 군과 그렇지 않은 군 사이의 안축장의 차이를 추가적으로 비교하였다. 마지막으로 3회 주사 후 망막하액/망막내액이 완전히 흡수된 안과 그렇지 않은 안 사이에 안축장의 차이를 비교하였다.

통계 분석에는 IBM SPSS ver. 12.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 시력의 경우(logarithm of the minimal angle of resolution, logMAR) 값으로 변환하여 분석하였다. 재발한 군과 재발하지 않은 군 사이의 안축장, 나이, 최대교정시력의 비교에는 independent samples *t*-test를 이용하였으며, 성별, 고혈압 유무 비교에는 Chi-square test, 당뇨 유무, 습성 나이관련황반변성의 아형 비교에는 Fisher’s exact test를 이용하였다. 안축장과 첫 재발까지의 연관관계 분석에는 Pearson’s correlation analysis를 이용하였으며, 짧은 안축장 군과 긴 안축장 군의 비교에는 Kaplan-Meier survival analysis with log rank test를 이용하였다. 습성 나이관련황반변성의 각 아형 내에서 재발한 군과 재발하지 않은 군의 안축장 비교에는 Mann-Whitney *U* test를 이용하

였다. 0.05 미만의 *p*값을 통계적으로 유의한 값으로 정의하였다.

결 과

전체 45명 45안(남자 25명, 여자 20명)을 대상으로 연구를 시행하였으며, 환자의 평균 나이는 76.1 ± 5.5 세였다. 고혈압과 당뇨는 각각 29안(64.4%) 및 9안(20.0%)에서 진단되었으며, 전체 45안 모두 유수정체안이었다. 안축장 측정 시기는 습성 나이관련황반변성 진단 후 평균 20.6 ± 10.1 개월이었으며, 전체 45안의 평균 안축장은 23.33 ± 0.90 mm (21.30-25.12 mm)였다. 인도시아닌그린 혈관조영술은 37안에서 시행되었는데, 이들 중 15안은 전형적 습성 나이관련황반변성(전형적[classic] 맥락막혈관신생: 10안, 잠복[occult] 맥락막혈관신생: 5안), 14안은 결절맥락막혈관병증, 8안은 망막혈관중성증식으로 진단되었다(Table 1).

45안 중 12개월 이내에 재발을 보인 안은 30안(66.7%)이었다. 재발한 군과 재발하지 않은 군을 비교하였을 때, 평균 안축장은 재발한 군에서 23.29 ± 0.96 mm (중양값: 23.37), 재발하지 않은 군에서 23.40 ± 0.79 mm (23.26)로 측정되었으며, 양 군 사이에 유의한 차이는 없었다($p=0.709$). 나이($p=0.743$), 성별($p=0.671$), 고혈압($p=0.277$), 당뇨($p=0.699$), 습성 나이관련황반변성의 아형($p=1.000$) 및 시력($p=0.339$)

Table 1. Baseline characteristics of 45 patients (45 eyes) who were diagnosed with neovascular age-related macular degeneration

Characteristic	Value
Age (years)	76.1 ± 5.5
Sex	
Men	25 (55.6)
Women	20 (44.4)
Hypertension	29 (64.4)
Diabetes mellitus	9 (20.0)
Lens status	
Phakia	45 (100)
Axial length (mm)	23.33 ± 0.90
Period between the diagnosis of neovascular AMD and axial length measurement (months)	20.6 ± 10.1
Types of neovascular AMD	
Typical neovascular AMD	15 (33.3)
Polypoidal choroidal vasculopathy	14 (31.1)
RAP	8 (17.8)
ICGA images unavailable	8 (17.8)
Best-corrected visual acuity (logMAR)	0.65 ± 0.33

Data are presented as the mean ± standard deviation or number (%). AMD = age-related macular degeneration; RAP = retinal angioma-tous proliferation; ICGA=indocyanine-green angiography; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution.

역시 양 군 사이에 차이를 보이지 않았다(Table 2). 재발한 30안에서 3회 주사로부터 첫 재발까지의 기간은 평균 6.3 ± 2.3 개월(6.0)이었으며, 상기 기간과 안축장 사이의 연관 관계는 유의하지 않았다($p=0.582$, Fig. 1). 안축장에 따라 두 군으로 나누었을 때, 21안이 짧은 안축장 군에 포함되었으며, 24안이 긴 안축장 군에 포함되었다. 양 군 사이에 재발의 차이는 없었다($p=0.409$, Fig. 2). 재발한 30안 중 짧은 안축장 군은 13안이었으며, 긴 안축장 군은 17안이었다. 재발 후 시행한 주사의 횟수는 짧은 안축장 군에서 평균 1.5 ± 0.5 회(1회), 긴 안축장 군에서 평균 2.1 ± 1.1 회(2회)였으며, 양 군 사이에 유의한 차이는 없었다($p=0.157$).

전체 환자를 습성 나이관련황반변성의 아형에 따라 두 군으로 나누어 시행한 분석에서 전형적 습성 나이관련황반변성+망막혈관중성증식($n=23$)의 경우 안축장은 재발한 군의 경우 23.25 ± 1.21 mm (23.76), 재발하지 않은 군의 경우 23.49 ± 0.72 mm (23.19)로 측정되었으며 양 군 사이에 유의한 차이는 없었다($p=0.636$, Table 3). 결절맥락막혈관병증($n=14$)의 경우 안축장은 재발한 군의 경우 23.42 ± 0.66 mm (23.37), 재발하지 않은 군의 경우 23.95 ± 0.54 mm (24.01)로 측정되었으며 역시 양 군 사이에 유의한 차이는 없었다($p=0.142$, Table 3).

3회 주사 후 망막하액/망막내액이 완전히 흡수되지 않은

Table 2. Comparison of axial length and other characteristics between patients with and without recurrence during the 12 months follow-up period

Characteristic	With recurrence (n = 30)	Without recurrence (n = 15)	p-value
Axial length (median value, mm)	23.29 ± 0.96 (23.37)	23.40 ± 0.79 (23.26)	0.709*
Age (years)	76.3 ± 5.7 (76.0)	75.7 ± 5.3 (77.0)	0.743*
Sex			0.671†
Men	16 (53.3)	9 (60.0)	
Women	14 (46.7)	6 (40.0)	
Hypertension	17 (56.7)	11 (73.3)	0.277†
Diabetes mellitus	6 (20.0)	2 (13.3)	0.699‡
Types of neovascular AMD			1.000‡
Typical neovascular AMD + RAP	15 (50.0)	8 (53.3)	
Polypoidal choroidal vasculopathy	10 (33.3)	4 (26.7)	
Best-corrected visual acuity (logMAR, median value)	0.61 ± 0.29 (0.40)	0.72 ± 0.38 (0.70)	0.339*

Analysis regarding types of neovascular AMD was performed based on 37 eyes with available indocyanine-green angiography result. Values are presented as the mean \pm standard deviation or number (%).

AMD = age-related macular degeneration; RAP = retinal angiomatous proliferation; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution.

*Statistical analysis performed using independent samples *t*-test; †Statistical analysis performed using Chi-square test; ‡Statistical analysis performed using Fisher's exact test.

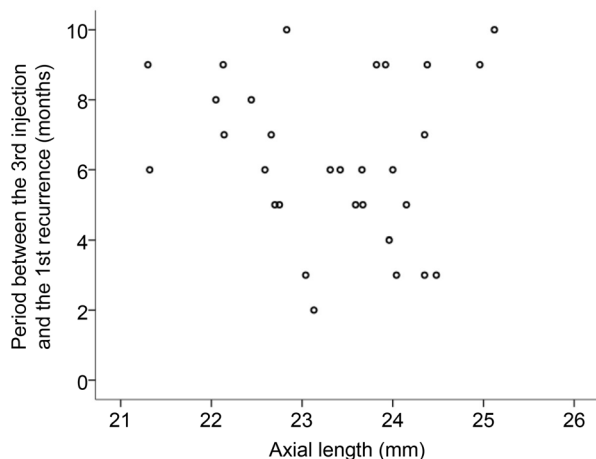


Figure 1. A scatter plot showing association between axial length and the interval between the initial loading phase and the recurrence ($n = 30$). There was no significant association between the two factors ($p = 0.582$).

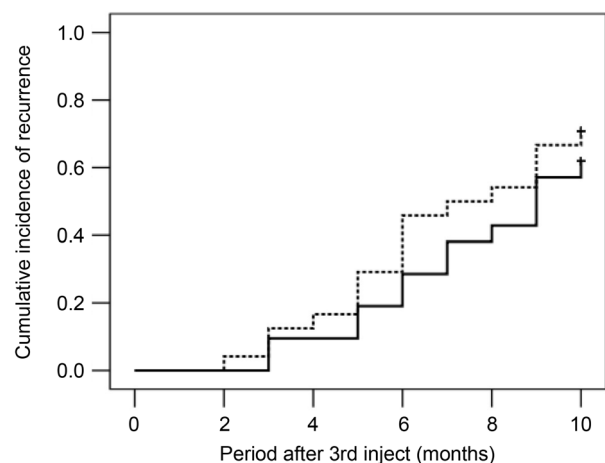


Figure 2. A Kaplan-Meier graph showing cumulative incidence of recurrence, when divided into two groups, according to axial length. There was no significant difference in the recurrence between the short axial length group ($n = 21$, solid line) and long axial length group ($n = 24$, dotted line) ($p = 0.409$).

Table 3. Comparison of axial length between patients with and without recurrence when divided into two groups, according to the subtypes of neovascular age-related macular degeneration

Characteristic	Axial length
Typical neovascular AMD + RAP (n = 23)	
With recurrence (n = 15) (median value)	23.25 ± 1.21 (23.76)
Without recurrence (n = 8) (median value)	23.49 ± 0.72 (23.19)
p-value*	0.636
Polypoidal choroidal vasculopathy (n = 14)	
With recurrence (n = 10) (median value)	23.42 ± 0.66 (23.37)
Without recurrence (n = 4) (median value)	23.95 ± 0.54 (24.01)
p-value*	0.142

Value are presented as the mean ± standard deviation where applicable. AMD = age-related macular degeneration; RAP = retinal angiomatous proliferation.

*Statistical analysis performed using Mann-Whitney U test.

안은 6안이었으며, 평균 안축장은 23.76 ± 0.63 mm (23.72)였다. 망막하액/망막내액이 완전히 흡수된 45안과 비교하였을 때, 양 군 사이에 유의한 안축장의 차이는 없었다 ($p=0.281$).

고 찰

As-needed 방법⁹은 습성 나이관련황반변성에 대한 유리체강내 항혈관내피성장인자 치료 시 널리 이용되는 유용한 방법 중 하나이다. As-needed 방법을 이용하여 치료하는 경우 원칙적으로는 매달 경과 관찰하는 것을 권장하고 있으나⁹ 매달 병원에 방문하는 것은 환자에게 큰 부담으로 작용할 수 있어 실제 진료 환경에서는 이러한 방식을 장기간 유지하기 어려운 경우가 많다.¹³ 3회 주사 후 첫 재발의 시기에 대한 자료는 재발의 빈도가 높은 시기를 파악하여 재발률이 높은 시기에 환자가 병원에 보다 자주 방문하도록 지시하는 데에 활용할 수 있는 유용한 정보를 제공해 줄 수 있다. 더 나아가 재발의 기간은 규칙성을 보이는 경우가 많아¹⁴ 첫 재발까지의 기간은 향후 재발까지의 기간과 빈도를 예측하는 데 유용한 지표로 이용될 수 있다. 만약 특정 인자가 보다 빠른 혹은 느린 재발과 관련이 있다면 이러한 인자는 환자의 병원 방문 시기를 조정할 때 및 환자화 장기 치료 방침에 대해 상의할 때 유용하게 고려될 수 있을 것이다. 기존 연구 결과에 따르면 결절맥락막혈관병증에서 전형적 습성나이관련황반변성에 비해 첫 재발까지의 기간이 보다 빠른 것으로 나타났으나¹⁵ 이외에 재발의 시기를 예측할 수 있는 인자는 아직 알려져 있지 않은 상태이다. 본 연

구에서는 안구의 용적이 안내 약제의 초기 농도 및 농도 변화에 영향을 주어 치료 결과에 영향을 미칠 수 있다는 기존의 가설¹¹에 근거하여 안축장과 재발률 및 재발 시기와의 연관관계에 대한 분석을 시행하였는데, 결론적으로 안축장과 재발 사이의 뚜렷한 연관관계는 확인할 수 없었다.

안축장이 길수록 안구 용적, 특히 유리체강의 용적이 늘어난다는 사실은 이미 잘 알려져 있다.¹⁶ 안축장이 길어지면서 안구 용적이 증가하고, 안구 내 약제의 농도는 이에 반비례하여 낮아질 수 있다는 점은 기존의 연구들에서 상당히 의미 있는 가설로 받아들여졌으며, 실제로 눈 속 항혈관내피성장인자의 농도 변화를 분석한 기존의 연구들^{6,7}에서는 안구 용적을 보정하여 보다 정확하게 약제 농도를 확인하고자 하였다.

유리체강 내로 주입된 항혈관내피성장인자의 농도 변화 및 지속기간과 관련된 분석을 시행하는 경우 유리체 용적과의 연관관계를 분석하는 것이 가장 합당한 방식일 것이다. 임상 연구에서는 자기공명영상을 이용하여 유리체 용적을 측정하는 방법이 이용되고 있으나¹⁶ 자기공명영상의 경우 습성 나이관련황반변성 환자를 진료하면서 흔히 이용하는 검사법이 아니다. 본 후향적 연구에서는 백내장수술을 위해 측정하는 수치인 안축장을 관련 인자로 분석하였는데, 유리체뿐 아니라 전방 및 수정체도 안축장의 측정에 포함되므로 안축장이 유리체의 부피를 정확하게 반영하지 못할 수 있다. Nagra et al¹⁶은 수정체 후면에서부터 망막까지 공간의 부피를 자기공명영상을 이용하여 측정하고, 이를 posterior volume으로 정의하였는데, 유리체의 용적을 반영하는 posterior volume은 안축장과 유의한 연관관계가 있는 것으로 나타났다. 또한 Meyer et al⁷의 연구에서는 안구를 구체로 가정하고 안축장을 통해 유리체 용적을 계산하는 공식을 이용하였으며, 계산 결과 도출된 값을 항혈관내피성장인자의 약동학을 분석하는 연구에 적용하였다. 본 연구에서는 이와 같은 기존 연구 결과를 바탕으로 안축장이 유리체 용적을 간접적으로나마 어느 정도 반영할 수 있을 것으로 판단하고 안축장을 주요 분석인자로 지정하였다.

Krohne et al¹²은 안구 용적이 항혈관내피성장인자 약동학에 영향을 미칠 수 있을 것으로 가정하고 이를 확인하기 위한 연구를 시행하였는데, 결과적으로 약동학은 안축장에 유의한 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 이와 같은 결과가 나타난 정확한 이유는 알 수 없었으나 Krohne et al¹²은 유리체의 액화와 같이 약동학에 영향을 미칠 수 있는 다른 인자들의 영향, 주사 직후 주사부위를 통해 일부 약제가 안구 밖으로 역류되었을 가능성 및 유전적인 영향 등이 영향을 미쳤을 것으로 추측하였다. 안축장과 질환의 재발 사이에 유의한 연관관계를 확인할 수 없었던 본 연구의 결과는

Krohne et al¹²의 연구 결과를 뒷받침한다고 할 수 있을 것이다. Kuroda et al¹⁵은 나이가 많은 경우 및 남성에서 첫 3회 주사 후 재발의 빈도가 조금 더 더 높다고 보고하였는데, 본 연구에서는 재발한 군과 재발하지 않은 군 사이에 나이와 성별에 유의한 차이가 없어 이들 인자가 안축장의 영향을 평가하는 데 있어서 큰 영향을 미쳤을 가능성은 낮을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 습성 나이관련황반변성을 전형적 습성 나이관련황반변성, 망막혈관종성증식 및 결절맥락막혈관병증으로 구분하였다. 그러나 결절맥락막혈관병증의 경우 맥락막 두께,^{17,18} 맥락막 과투과성과 거짓드루젠의 유병률,^{19,20} 유전자형²¹ 등에서 습성 나이관련황반변성과는 뚜렷하게 차이가 나는 특성을 보여 이 질환이 과연 습성 나이관련황반변성의 한 형태인지 혹은 이와 구별되는 다른 형태의 질환인지에 대해서는 아직 확실한 결론이 내려져 있지 않은 상태이다.^{22,23} 본 연구에서는 이러한 질환별 특성을 반영하여, 전체 환자를 결절맥락막혈관병증과 전형적 나이관련황반변성으로 나누어 보다 세부적인 분석을 시행하였는데, 양군 모두 재발률과 재발의 시기가 안축장과 유의하게 연관되어 나타나지는 않았다. 그러나 상기 분석의 경우 각 군당 비교적 적은 수의 환자만이 포함되어 이 부분에 대해서는 보다 많은 안을 대상으로 한 추후 연구가 필요할 것이다.

Krohne et al¹²의 연구에서는 수정체의 상태가 항혈관내피성장인자의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 그러나 위수정체안에서 유리체로 주사된 약제가 전방으로 확산되면서 농도가 낮아질 뿐 아니라 실렘관 등을 통해 보다 빨리 소실될 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 따라서 본 연구에서는 백내장수술을 시행 받은 병력이 없는 환자만을 대상으로 연구를 시행하였다. 습성 나이관련황반변성에 대한 항혈관내피성장인자 치료 후 재발률을 분석한 기존의 연구에서는 첫 1년간 재발률이 63.4-70.5%로 나타났으며,^{10,15,24} 첫 재발까지의 기간은 PCV에서 평균 약 3.6-3.8개월, 전형적 습성나이관련황반변성에서 평균 약 4.5개월이었다.^{10,15} 본 연구에서는 3회 주사 후 재발률이 66.7%로 기존의 연구와 비슷하였으나, 첫 재발까지의 기간이 평균 6.3개월로 조금 긴 경향이 있었다. 본 연구는 거의 대부분의 환자에서 경과 관찰기간 중 백내장수술을 위해 안축장을 측정하였는데, 자주 재발하며 좋지 않은 경과로 가는 안보다는 재발이 느리고 치료 경과가 좋은 안에서 주로 백내장수술을 계획하였을 가능성이 있으며, 이러한 점이 상대적으로 긴 첫 재발까지의 기간에 영향을 주었을 가능성을 배제할 수 없을 것이다.

본 연구는 안축장과 습성 나이관련황반변성 재발 사이의

연관관계를 규명하기 위해 시행된 최초의 연구라는 점에서 그 의의가 있다. 그러나 본 연구에는 다음과 같은 제한점들이 있다. 본 연구는 후향적 연구이며, 소수의 환자를 대상으로 시행되었다. 특히 2개의 질환군으로 나누어 분석하는 경우 각 군에 매우 적은 수의 환자만이 포함되어 보다 많은 환자를 대상으로 분석하는 경우 다른 결과가 도출될 가능성을 배제할 수 없다. 또한 습성 나이관련황반변성의 진단 후 평균 20.6개월에 측정된 안축장값을 분석에 이용하였다. Han et al²⁵의 연구에 따르면 55세 이상에서도 6년 경과 관찰하는 경우 안축장에 약간의 변화가 발생할 수 있는 것으로 나타났으나, 그 정도가 6년간 평균 0.08-0.12 mm 정도에 불과한 것으로 나타났다.²⁵ 추가적으로 안구내 주사 치료는 안축장에 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다.²⁶ 따라서 본 연구에서의 안축장 측정 시기가 연구 결과에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 판단된다. 본 연구에서는 3회 주입술 후 경과 관찰 사이의 기간이 1-3개월로 환자에 따라 차이가 있었는데, 따라서 일부 안의 경우 재발이 늦게 발견되어 연구 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 이러한 본 연구의 제한점들을 고려하였을 때보다 정확한 결과를 얻기 위해서는 향후 안축장의 측정 시기를 통일하고, 1개월 간격으로 지속적으로 경과 관찰한 전향적 연구가 필요할 것이다. 마지막으로 본 연구에 포함된 환자들의 안축장은 최소 21.30 mm, 최장 25.12 mm로 그 차이는 약 4 mm 정도였다. 안축장이 매우 긴 안과 매우 짧은 안은 이론적으로 약 10배 이상의 유리체 용적 차이가 날 수 있는데,⁷ 본 연구의 경우 포함된 환자들의 안축장이 크게 차이 나지 않았으며, 이와 같은 환자군의 특성이 연구 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 따라서 안축장이 보다 짧거나 긴 환자들의 경우 본 연구의 결과를 적용하기 어려울 것이다.

결론적으로 본 연구에서는 as-needed 방법⁹에 준한 치료를 시행 받은 습성 나이관련황반변성 환자를 대상으로 안축장과 최초 3회 주입술 후의 재발률 및 재발 시기와의 연관성에 대해 분석하였으며, 그 결과 안축장과 재발 사이의 유의한 연관관계는 나타나지 않았다. 최근 들어 treat-and-extend와 같이 재발에 관계 없이 지속적으로 주사하는 proactive 치료 방법이 점차 널리 이용되고 있는 추세라는 점을 고려하였을 때, 향후 안축장이 장기간의 proactive 치료에 미치는 영향에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

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) Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:477-85.
- 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) Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
- 5) 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.
- 6) Krohne TU, Liu Z, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2012;154:682-6.e2.
- 7) Meyer CH, Krohne TU, Holz FG. Intraocular pharmacokinetics after a single intravitreal injection of 1.5 mg versus 3.0 mg of bevacizumab in humans. *Retina* 2011;31:1877-84.
- 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) 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.
- 10) Kim JH, Chang YS, Lee DW, et al. Incidence and timing of the first recurrence in neovascular age-related macular degeneration: comparison between ranibizumab and aflibercept. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017;33:445-51.
- 11) Teichmann KD. Intravitreal injections: does globe size matter? *J Cataract Refract Surg* 2002;28:1886-9.
- 12) Krohne TU, Muether PS, Stratmann NK, et al. Influence of ocular volume and lens status on pharmacokinetics and duration of action of intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Retina* 2015;35:69-74.
- 13) Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study. *Br J Ophthalmol* 2016;100:1623-8.
- 14) Horster R, Ristau T, Sadda SR, Liakopoulos S. Individual recurrence intervals after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:645-52.
- 15) Kuroda Y, Yamashiro K, Miyake M, et al. Factors associated with recurrence of age-related macular degeneration after anti-vascular endothelial growth factor treatment: a retrospective cohort study. *Ophthalmology* 2015;122:2303-10.
- 16) Nagra M, Gilmartin B, Logan NS. Estimation of ocular volume from axial length. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1697-701.
- 17) Kim SW, Oh J, Kwon SS, et al. Comparison of choroidal thickness among patients with healthy eyes, early age-related maculopathy, neovascular age-related macular degeneration, central serous chorioretinopathy, and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2011;31:1904-11.
- 18) Lee D, Jeong S, Moon J, et al. Analysis of efficacy of intravitreal aflibercept according to subfoveal choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57: 1577-85.
- 19) Kim JH, Chang YS, Lee TG, Kim CG. Choroidal vascular hyperpermeability and punctate hyperfluorescent spot in choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1909-15.
- 20) Kim JH, Chang YS, Kim JW, et al. Prevalence of subtypes of reticular pseudodrusen in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Korean patients. *Retina* 2015;35:2604-12.
- 21) Ma L, Li Z, Liu K, et al. Association of genetic variants with polypoidal choroidal vasculopathy: a systematic review and updated meta-analysis. *Ophthalmology* 2015;122:1854-65.
- 22) Laude A, Cackett PD, Vithana EN, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration: same or different disease? *Prog Retin Eye Res* 2010;29:19-29.
- 23) Lee WK, Baek J, Dansingani KK, et al. Choroidal morphology in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy and normal or subnormal subfoveal choroidal thickness. *Retina* 2016;36 Suppl 1:S73-82.
- 24) Inoue M, Yamane S, Sato S, et al. Comparison of time to retreatment and visual function between ranibizumab and aflibercept in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2016;169: 95-103.
- 25) Han X, Guo X, Lee PY, et al. Six-year changes in refraction and related ocular biometric factors in an adult Chinese population. *PLoS One* 2017;12:e0183364.
- 26) Kymionis GD, Giarmoukakis A, Apostolidi IK, et al. Optical biometry derived axial length measurements following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for macular edema. *Semin Ophthalmol* 2018;33:488-91.

= 국문초록 =

습성 나이관련황반변성에서 안축장이 초기 항혈관내피성장인자 치료 후 재발에 미치는 영향

목적: 안축장이 습성 나이관련황반변성에서 항혈관내피성장인자 치료 후 재발에 미치는 영향에 대해 알아보하고자 한다.

대상과 방법: 습성 나이관련황반변성으로 진단된 후 1개월 간격 ranibizumab 3회 주입술을 시행받은 45안을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 12개월의 경과 관찰기간 동안 재발을 보인 군을 '재발한 군', 재발하지 않은 경우를 '재발하지 않은 군'으로 나누어 양 군 간에 안축장을 비교하였다. 재발한 군의 경우 안축장과 첫 재발까지의 기간 사이의 연관관계를 추가로 분석하였다.

결과: 습성 나이관련황반변성 진단 후 평균 20.6 ± 10.1 개월에 안축장을 측정하였으며, 평균 안축장은 23.33 ± 0.90 mm였다. 재발한 군($n=30$)과 재발하지 않은 군($n=15$)을 비교하였을 때, 평균 안축장은 재발한 군에서의 23.29 ± 0.96 mm, 재발하지 않은 군에서 23.40 ± 0.79 mm로 양 군 사이에 유의한 차이는 없었다($p=0.709$). 재발한 군에서 3회 주사로부터 첫 재발까지의 기간은 평균 6.3 ± 2.3 개월이었으며, 상기 기간과 안축장 사이의 연관관계는 유의하지 않았다($p=0.582$).

결론: 본 연구의 결과 습성 나이관련황반변성에 대한 초기 치료 후 재발한 군과 그렇지 않은 군 사이에 안축장의 유의한 차이는 없었으며, 재발까지의 기간 역시 안축장과 연관관계가 나타나지 않았다. 그러나 본 연구가 소수의 안을 대상으로 한 후향적 연구라는 점을 고려하였을 때, 향후 보다 잘 설계된 전향적 연구를 통해 안축장의 영향을 보다 더 정확하게 평가하고자 하는 시도가 필요할 것이다. <대한안과학회지 2019;60(1):47-54>

조수연 / Soo Yeon Cho

건양대학교 의과대학 김안과병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Kim's Eye Hospital, Konyang University
College of Medicine

