

삼출 나이관련황반변성에 대한 항혈관내피성장인자 유리체내주사 치료의 장기 임상 결과

Intravitreal Anti-vascular Endothelial Growth Factor Injections to Treat Neovascular Age-related Macular Degeneration: Long-term Treatment Outcomes

박유정 · 손지성 · 김윤전 · 김중곤 · 윤영희 · 이주용

Yu Jeong Park, MD, Gi Sung Son, MD, Yoon Jeon Kim, MD, PhD, June-Gone Kim, MD, PhD,
Young Hee Yoon, MD, PhD, Joo Yong Lee, MD, PhD

울산대학교 의과대학 서울아산병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We assessed the visual and anatomical outcomes, and the safety profile of long-term intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injections (aflibercept, ranibizumab, and bevacizumab) given to treat neovascular age-related macular degeneration (NAMD).

Methods: We analyzed medical records collected over 7 years of treatment-naïve NAMD patients who received outpatient clinic-based intravitreal anti-VEGF injections. All were treated employing either “treat-and-extend” or “as needed” protocols at the discretion of the retinal specialist. The number of injections, adverse events associated with injection, and measures of visual acuity (VA), central foveal thickness (CFT), and intraocular pressure (IOP) were recorded.

Results: Overall, we assessed 196 eyes of 196 patients (average age 68.6 ± 9.6 years; 77 females). Patients received an average of 17.3 ± 13.5 injections over 78.0 ± 16.5 months of clinical follow-up. The initial mean VA (logMAR) was 0.75 ± 0.58 and the CFT was 349.7 ± 152.6 μ m. Both parameters exhibited maximal improvements at the 6-month visit ($p < 0.05$). However, the clinical outcomes worsened over the 7-year clinical course; the best-corrected visual acuity (BCVA) was 0.91 ± 0.78 and the CFT was 284.5 ± 105.8 μ m at 7 years. The BCVA at 7 years was significantly correlated with the initial BCVA. IOP-related events increased 11-fold and anterior chamber reactions increased 3-fold over the years, but no significant complications such as endophthalmitis were recorded.

Conclusions: The use of intravitreal anti-VEGF agents was associated with initial visual improvements over 6 months but did not prevent the worsening of NAMD over 5 years. The BCVA at the initial visit was a strong predictor of the final BCVA. A more intensive injection schedule might improve long-term outcomes.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(12):1142-1151

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

■ Received: 2018. 8. 14. ■ Revised: 2018. 10. 2.

■ Accepted: 2018. 11. 23.

■ Address reprint requests to **Joo Yong Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Asan Medical Center, #88
Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: 82-2-3010-3976, Fax: 82-2-470-6440
E-mail: ophthalmol@amc.seoul.kr

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

삼출 나이관련황반변성은 치료하지 않는 경우 자연 경과
는 매우 좋지 않아 회복 불가능한 실명의 주요 원인으로,¹
국내 연간 유병률은 40세 이상 성인 10,000명당 약 3명 정도
로 보고되어 있다.² 라니비주맙과 애플리버셉트로 대표되는
항혈관내피성장인자 유리체내주사 치료가 각각 2006년과
2011년 Food and Drug Administration (FDA) 승인 이후 도입
되면서 삼출 나이관련황반변성의 예후가 크게 호전되었다.^{3,4}

© 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.

초기 임상연구에서 12-24개월간 매달 항혈관내피성장인자 유리체내주사 치료를 통해 확실한 시력 호전 효과를 보고한 바 있으나, 실제 임상에서는 환자 및 보호자의 경제적 부담, 유리체내주사 치료 후 안내염, 망막박리, 황반위축 발생 등⁵ 합병증 가능성으로 인해 매달 주사 치료 및 경과관찰을 시행하는 것은 현실적으로 불가하였다. 근래에 삼출 나이관련황반변성 환자에서 as needed 혹은 treat-and-extend와 같은 치료 방법들을 이용한 유리체내주사 치료로 장기간 안정적인 시력 경과들이 발표되면서 현재 임상에서는 환자 개개인의 실정에 맞추어 초기 임상연구보다 적은 횟수의 주사를 시행하고 있다.

최근 발표된 장기간 항혈관내피성장인자 유리체내주사 치료 연구들에 따르면, 평균 12-24개월까지 시력이 대폭 호전되었다가 점차 시력 호전 효과가 감소하여 5년 이상 경과 후에는 치료 전보다 낮은 시력 결과를 보였다.^{6,9} 국내에서는 삼출 나이관련황반변성 23안을 대상으로 2년간 라니비주맙 유리체내주사 치료 시 6개월까지는 시력 호전을 보였다가 점차 시력 감소하여 2년 후 치료 전보다 시력이 저하되었다고 발표한 바 있었으나,¹⁰ 아직까지 항혈관내피성장인자 유리체내주사 치료 후 3년 이상 장기 경과를 보았던 결과는 발표된 바 없었다. 이에 저자들은 실제 우리나라 임상에서 시행하고 있는 주사 간격 및 약제 교체 등을 반영한 항혈관내피성장인자 유리체내주사 치료의 7년 장기 임상 결과 및 안전성에 대해 분석하고자 한다.

대상과 방법

본 연구는 2007년 1월부터 2012년 8월까지 서울아산병원 안과에서 삼출 나이관련황반변성을 진단받고 항혈관내피성장인자 유리체내주사 치료를 시작한 환자를 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 본 연구의 모든 방법은 서울아산병원 임상의학연구소의 임상시험윤리위원회로부터 승인을 받았으며, 의학연구윤리강령인 헬싱키선언을 준수하였다.

안저검사, 형광안저혈관조영술 및 빛간섭단층촬영을 바탕으로 삼출 나이관련황반변성 진단 후 최소 1회 이상 항혈관내피성장인자 유리체내주사 치료를 시행 받고 3년 이상 경과관찰이 가능했던 196명의 196안이 포함되었으며, 당뇨망막병증이나 망막정맥폐쇄, 진행된 녹내장, 심한 수정체혼탁 등 시력에 영향을 줄 수 있는 다른 안과적 질환이 동반된 환자, 이전에 나이관련황반변성을 진단받고 안구내 주사, 레이저치료 또는 광역학치료를 받은 병력이 있는 환자, 유리체망막수술을 시행 받은 병력이 있는 환자, 퇴행성 근시나 염증성 질환 등의 기타 원인으로 맥락막신혈관(choroidal

neovascularization, CNV)이 발생하여 유리체내주사를 시행 받았던 환자들은 제외하였다. 양안이 대상에 해당될 경우 한쪽 눈만 무작위로 선정하였다(n=33).

대상 환자들은 시술 전에 굴절검사, 최대교정시력 측정, 안압검사, 안저검사, 형광안저혈관조영술, 인도시아닌그린혈관조영술 및 빛간섭단층촬영을 시행하였다. 진단 시 형광안저혈관조영술 및 인도시아닌그린혈관조영술 결과를 분석하여 전형(classic), 잠복형(occult), 복합형(mixed type)으로 나누고, 분지혈관망과 결절모양 과형광병변이 발견되는 경우 결절맥락막혈관병증(polypoidal choroidal vasculopathy)으로 진단하였으며, 망막내 혈관신생, 망막-망막 혈관문합, 혹은 망막-맥락막 혈관 문합이 관찰되는 경우 망막혈관종증식(retinal angiomatous proliferation)으로 진단하였다. 모든 환자들은 추적관찰 시 최대교정시력(logarithm of minimal angle of resolution [logMAR]), 세극등현미경을 통한 전안부검사와 안저검사, 빛간섭단층촬영(Stratus™: Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA; Cirrus™: Carl zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA; Spectralis™: Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany)을 이용한 중심망막두께를 측정하였다.

유리체내주사는 외래 수술실에서 시행되었다. 시술 전 0.5% proparacaine (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 점안마취한 뒤 3% povidone iodine 용액을 이용하여 안검 및 결막낭 소독을 시행하고, 개검기를 사용해 눈을 벌린 후 30게이지 주사 바늘을 이용하여 각막 윤부에서 3.0 mm 혹은 3.5 mm 떨어진 부위의 상이측 또는 하이측 섬모체평면부(pars plana)를 통해 유리체내로 주입하였다. 주입술을 시행한 후에는 모든 환자들에게 항생제 안약(Cravit®, Levofloxacin, Santen, Osaka, Japan)을 하루 4차례 1주일간 점안하도록 하였다. 모든 환자들은 첫 주사 치료 후 1주 뒤 내원하여 합병증 발생 여부를 확인하였고, 이후 각 방문 때마다 직접적인 질문과 검진을 통해 주사 후 전신적/안과적 합병증 유무에 대해 수집하였다.

대상 환자들은 삼출 나이관련황반변성 진단 후 1개월 간격으로 총 3회 유리체강내 라니비주맙 또는 베바시주맙 주입술을 초치료로 시행하였고, 첫 1년간 1-2개월 간격으로 경과관찰을 유지한 후, 재발 악화 소견이 없는 경우 치료자의 판단에 따라 3-6개월까지 경과관찰 간격을 연장하였다. 경과관찰 시 시행한 빛간섭단층촬영상 이전 치료에도 불구하고 망막하액/망막내액이 완전히 소실되지 않았거나 재발하는 경우 및 안저검사상 망막/망막하 출혈이 발생한 경우 질환의 활동성이 재발한 것으로 판단하고 유리체내주사를 추가로 시행하였다. 또한 일부 환자에서는 경과기간 중 잦은 재발 등으로 치료자 판단하에 treat-and-extend 방법으로 유리체내주사 치료를 시행하였다. 2013년 10월 이후 애플

리버셉트 유리체내주사 치료가 본원에 허가되면서 치료자의 판단에 따라 약제 교체 투여가 이루어졌다.

전체 환자들을 대상으로 유리체내주사 치료 후 6개월, 1년, 3년, 5년, 7년 시점의 평균 최대교정시력(logMAR), 중심망막두께를 치료 전과 비교하였으며, 각 시점을 기준으로 앞뒤 2개월간의 검사자료를 해당 시점으로 포함하여(a window of 2 months around each interval)¹¹ 누락되는 자료를 최소화하였다. 최대교정시력은 스넬렌시력표를 이용하여 측정하였고, 통계 분석을 위해 logMAR 값으로 변환하였다. 치료 기간 동안 12개월 이상 경과관찰이 지연되거나 조기 중단된 환자들(drop-out)은 가장 마지막 내원 시 측정된 시력을 그 다음 누락된 기간에 대입하여 분석하는 last observation carried forward (LOCF) 방법을 이용하여 보정한 후 시력 변화를 확인하였으며, 진단 시 확인된 맥락막신생혈관 유형에 따른 시력 변화 및 중심망막두께 변화를 추가로 비교하였다. 또한 나이, 성별, 맥락막신생혈관의 종류 및 치료 전 시력, 중심망막두께, 초치료 약제, 약제 교체 횟수 등과 최종시력과의 상관관계를 분석하였다.

통계분석에는 IBM SPSS ver. 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. Wilcoxon signed rank test를 이용하여 치료 전후 최대교정시력 및 중심망막두께를 비교하였고, 맥락막신생혈관 종류에 따른 주사 횟수, 치료 기간 중 시력 및 중심망막두께 변화에 대한 통계적 분석은 Kruskal-Wallis H test, repeated measured analysis of variance (ANOVA)를 이용하였다. 또한 다중회귀분석(Multiple linear regression analysis)을 이용하여 나이, 성별, 초기 시력, 중심망막두께, 약제 교체 횟수, 총 주사 횟수 등의 인자와 최종시력 간의 상관관계를 분석하였다. 0.05 미만의 *p*값을 통계적으로 유의한 값으로 정의하였다.

결 과

2007년부터 2012년까지 서울아산병원에서 삼출 나이관련항반변성을 처음 진단받은 총 892명의 환자 중 최소한 36개월 이상 경과관찰을 시행한 196명의 환자들이 연구에 포함되었으며, 2017년 8월까지 수집된 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 대상 환자 196명 196안의 평균 연령은 68.6 ± 9.6 세(범위: 35-92세)였으며, 남자는 119명(61%), 여자는 77명(61%)이었다. 평균 경과관찰 기간은 78.0 ± 16.5 개월이었으며, 7년 이상 지속적으로 경과관찰이 유지되었던 88안 중 47안(53.4%)에서 7년 경과 후에도 항혈관내피성장인자 유리체내주사 치료를 시행하고 있었다. 초기 형광안저혈관조영술상 전형맥락막신생혈관이 20안(10.2%), 잠복맥락막신생혈관이 128안(65.3%), 복합맥락막신생혈관

이 8안(4.1%), 망막혈관종성증식이 2안(1.0%), 결절맥락막혈관병증이 38안(19.4%)이었다. 유리체내주사 전 대상안의 평균 최대교정시력은 0.75 ± 0.58 logMAR였으며 평균 중심망막두께는 349.7 ± 152.6 μ m였다. 총 유리체내주사 횟수는 평균 17.3 ± 13.5 회(범위: 1-55회)였고, 최초 주사 치료를 라니비주맙으로 시작한 경우는 117안(59.7%), 베바시주맙으로 시작한 경우는 79안(40.3%)이었다. 총 5안(2.6%)에서 환자 요청 또는 내원 지연으로 3회 미만의 유리체내주사를 시행하였다. 경과관찰 중 주사 약제를 교체한 경우는 118안(60.2%)으로 평균 1.1 ± 1.4 회 교체 투여가 이루어졌으며, 라니비주맙 단독 유리체내주사 치료를 받은 경우는 26안(13.3%), 베바시주맙 단독 주사 치료를 받은 경우는 52안(26.5%)이었다(Table 1). 2007년 1월부터 2010년 8월 사이에 첫 유리체내주사 치료를 받았던 127명 환자 중 주사 후 4년 시점에서 5명, 5년 시점에서 15명, 6년 시점에서 17명이 중도탈락(drop-out)되었고, 2명은 경과 중 1년 이상 내원 지연되었다. 최종적으로 주사 후 7년간 지속적 경과관찰이 가능했던 환자 수는 88명(69.3%)이었다.

주사 후 6개월째 평균 최대교정시력은 0.56 logMAR로

Table 1. Baseline characteristics of patients with neovascular age-related macular degeneration who satisfied inclusion criteria

	Values
Eyes	196
Age (years)	68.6 ± 9.6
Gender (male: female)	119:77
Type of CNV (n, %)	
Occult CNV	128 (65.3)
Classic CNV	20 (10.2)
RAP	2 (1.0)
Mixed type	8 (4.0)
PCV	38 (19.4)
Follow-up periods (months)	78.0 ± 16.5
Baseline BCVA (logMAR)	0.75 ± 0.58
Baseline CFT (μ m)	349.7 ± 152.6
Initial anti-VEGF agent (n, %)	
Bevacizumab	79 (40.3)
Ranibizumab	117 (59.7)
Number of anti-VEGF injection	17.3 ± 13.5
Aflibercept	1.6 ± 4.7
Becavizumab	11.2 ± 10.5
Ranibizumab	4.6 ± 5.2
Number of switching anti-VEGF agent	1.1 ± 1.4

Values are presented as mean \pm standard deviation or number (%) unless otherwise indicated.

CNV = choroidal neovascularization; RAP = retinal angiomatous proliferation; PCV = polypoidal choroidal vasculopathy; BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution; CFT = central foveal thickness; VEGF = vascular endothelial growth factor.

주사 전과 비교하여 통계적으로 유의한 시력 호전을 보였다($p<0.001$). 주사 후 1년째 0.63 logMAR ($p<0.001$), 주사 후 3년째 0.67 logMAR ($p=0.007$)로 주사 후 3년째까지 주사 전에 비해서 통계적으로 유의한 시력 호전을 유지하였다. 주사 후 5년째 평균 최대교정시력은 0.85 logMAR로 주

사 전보다 시력 감소를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았고($p=0.282$), 주사 후 7년째 평균 최대교정시력은 0.91 logMAR로 주사 전에 비해 통계적으로 유의한 시력저하를 보였다($p=0.032$). 주사 6개월 이후 평균 최대교정시력은 7년째까지 점차 감소하는 양상을 보였다(Table 2, Fig. 1A).

Table 2. Mean changes in BCVA (logMAR) from baseline after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection

	(a) VA of drop-outs disregarded		(b) VA of drop-outs carried forward	
	BCVA (logMAR)	<i>p</i> -value*	BCVA (logMAR)	<i>p</i> -value*
Baseline	0.75 ± 0.58 (n = 196)		0.75 ± 0.58 (n = 196)	
6 months	0.56 ± 0.53 (n = 177)	<0.001	0.60 ± 0.55 (n = 196)	<0.001
1st year	0.63 ± 0.60 (n = 179)	<0.001	0.63 ± 0.59 (n = 196)	<0.001
3rd year	0.67 ± 0.63 (n = 173)	0.007	0.70 ± 0.63 (n = 196)	0.007
5th year	0.85 ± 0.76 (n = 176)	0.282	0.83 ± 0.74 (n = 195)	0.372
7th year	0.91 ± 0.78 (n = 88)	0.032	0.90 ± 0.73 (n = 127)	0.021

Values are presented as mean ± standard deviation unless otherwise indicated. (a) visual acuity of drop-outs is disregarded (b) visual acuity of drop-outs is carried forward and included in the calculations.

BCVA = best-corrected visual acuity; VA = visual acuity.

*Wilcoxon signed ranks test. *p*-value comparing each group to baseline BCVA (logMAR). There was no statistically significant difference in mean BCVA between the cohort without drop-outs and that with drop-outs included (all $p > 0.05$).

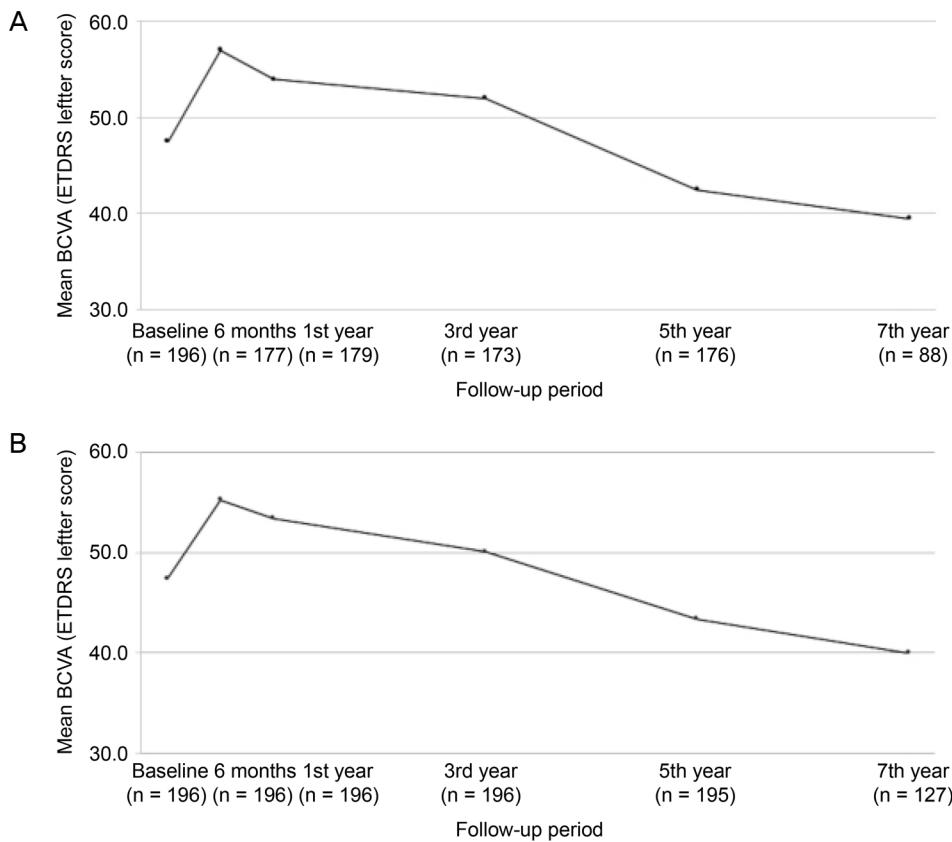


Figure 1. Temporal changes in the best-corrected visual acuity (BCVA). (A) Temporal change of mean BCVA over 7 years (in ETDRS letters; Snellen visual acuity scores were converted to ETDRS letter scores). (B) Temporal change of mean BCVA over 7 years (in ETDRS letter; converted in same manner as above graph) after imputation of missing values by the last-observation-carried-forward method (n = 37). ETDRS = early treatment diabetic retinopathy study; n = number of patients at the time of BCVA measurements.

또한 LOCF 방법으로 결측값을 보정하였을 때, 주사 후 6개월째 시력은 0.60 logMAR ($p<0.001$), 주사 후 1년째 시력은 0.63 logMAR ($p<0.001$), 주사 후 3년째 시력은 0.70 logMAR ($p=0.007$), 주사 후 5년째 시력은 0.83 logMAR ($p=0.372$), 주사 후 7년째 시력은 0.90 logMAR ($p=0.021$)로 확인되었고, 주사 후 6개월째 최대시력 호전을 보인 후 7년째까지 점차 감소하는 양상으로 보정 전과 비슷한 시력 변화를 보였으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2, Fig. 1B). 주사 후 6개월, 1년, 3년, 5년째 평균 중심망막두께는 $260.2 \pm 110.3 \mu\text{m}$, $291.1 \pm 159.9 \mu\text{m}$, $292.6 \pm 145.3 \mu\text{m}$, $302.6 \pm 160.6 \mu\text{m}$ 로 주사 전에 비해 모두 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었다($p<0.001$) (Table 3, Fig. 2).

7년간 시력검사 및 빛간섭단층촬영을 지속적으로 시행한 잠복맥락막신생혈관 45안, 전형맥락막신생혈관 5안, 결절맥락막혈관병증 15안, 총 65안을 대상으로 맥락막신생혈관 종류에 따른 진단 당시의 나이, 초기 시력, 주사 횟수의 차이를 비교하였을 때 유의한 차이는 없었으며 ($p>0.05$, Kruskal-Wallis H test), 유리체내주사 치료 후 시력 변화 및 중심망막두께 변화 또한 세 군 간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

Pearson 상관분석을 시행하였을 때, 7년 후 최종시력(logMAR)과 진단 당시의 나이($r=0.359$, $p<0.001$) 및 초기 망막두께($r=0.238$, $p=0.018$) 사이에는 양의 상관관계, 총 주사 횟수($r=-0.259$, $p=0.011$)와는 음의 상관관계를 보였으며,

최종시력(logMAR)과 치료 전 시력 간에는 강한 양의 상관관계가 있었다($r=0.721$, $p<0.001$). 한편, 약제 교체 횟수($r=-0.183$, $p>0.05$)와 최종시력 간에는 유의한 상관관계가 없었다(Table 4). 유의한 상관관계를 보인 인자들을 독립변수로 하고 최종시력(logMAR)을 종속변수로 하여 독립변수들이 단계별로 투입되는 stepwise method로 다중선형회귀분석(multiple linear regression analysis)을 시행한 결과, 다른 독립변수들의 영향을 배제하였을 때 치료 전 시력(logMAR)이 1 증가할수록 최종시력(logMAR)이 0.88만큼 증가함을 확인하였다($r^2=0.520$, $p<0.001$, $y=0.225+0.883 \times \text{Baseline BCVA} [\log\text{MAR}]$).

치료 기간 중 유리체내주사 후 안압상승을 경험한 경우는 9안(4.6%)에서 있었으며, 그중 2안에서는 주사 후 2차례의 안압상승이 있었으나 모두 경미한 상승으로($<30 \text{ mmHg}$) 안압하강제 점안 후 정상화되었다. 주사 후 안내염, 망막열공 또는 망막박리, 수정체 손상이 발생한 환자는 없었으며, 3안(1.5%)에서 첫 주사 후 전방 염증 소견으로 스테로이드 안약 1주 점안 후 호전된 경과를 확인하였다. 1안(0.5%)에서 헤르페스각막염이 관찰되어 경구 항바이러스제를 투약하였으며, 1안(0.5%)에서 주사 후 유리체출혈이 발생하였다가 자연 호전되었다. 유리체내주사에 따른 심각한 전신적 합병증은 관찰되지 않았다.

Table 3. Mean changes in central foveal thickness from baseline after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection

	Baseline (n = 149)	6 months (n = 132)	1st year (n = 138)	3rd year (n = 133)	5th year (n = 134)	7th year (n = 54)
CFT (μm)	349.7 ± 152.9	260.2 ± 110.3	291.1 ± 159.9	292.6 ± 145.3	302.6 ± 160.6	284.5 ± 105.8
p-value*		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.388

Values are presented as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated.

CFT = central foveal thickness.

*Wilcoxon signed ranks test.

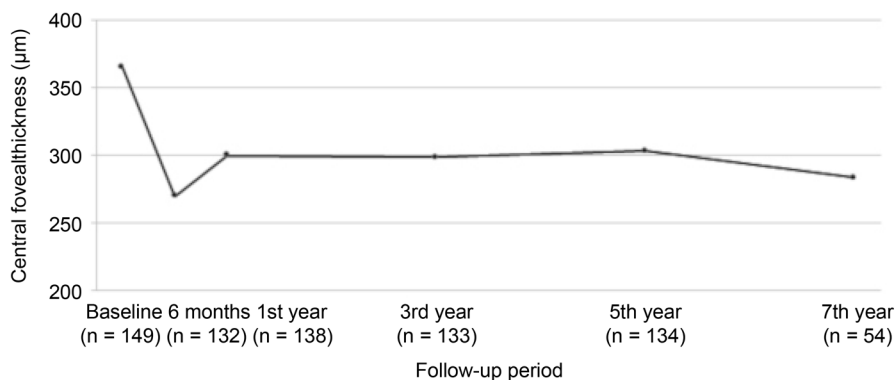


Figure 2. Temporal change in central foveal thickness. The central foveal thickness improved gradually during the first 6 months, and maintained over 5 years.

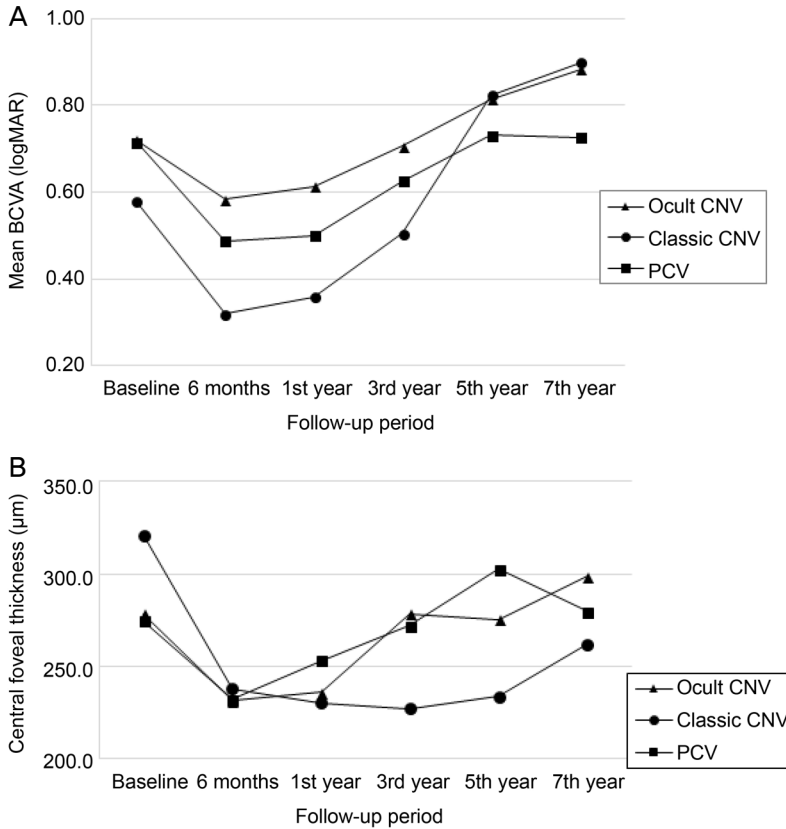


Figure 3. Visual outcome (A), anatomical outcome (B) for different CNV subtypes in the subgroup of 65 patients who completed the 7-year follow-up. Occult CNV (n = 45), classic CNV (n = 5), PCV (n = 15). There was no significant difference between groups during follow-up periods (repeated measured ANOVA). Mean visual acuity and central foveal thickness of each group decreased over time and stabilized. CNV = choroidal neovascularization; PCV = polypoidal choroidal vasculopathy; BCVA = best-corrected visual acuity; n = number of eyes with CNV subtype; ANOVA = analysis of variance.

Table 4. Association between characteristics and BCVA at 7th year (n = 88)

Characteristics	p-value*	r
Age	<0.001	0.359
Baseline BCVA (logMAR)	<0.001	0.721
Baseline central foveal thickness	0.018	0.238
Total number of injections	0.011	-0.259
Total number of switching	0.055	-0.183

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution; r = Pearson correlation coefficient.

*Analysis was performed using Pearson correlation analysis.

고 찰

본 연구에서 삼출 나이관련황반변성에 대한 항혈관내피성장인자 유리체내주사를 시행하는 경우 6개월까지는 평균 0.19 logMAR의 유의한 시력 호전을 보였다가 이후 점차 시력이 감소하는 양상을 보였으며, 주사 5년 이후 주사 전 보다도 감소되는 경과를 확인하였다. 또한 평균 중심망막 두께는 주사 전 $349.7 \pm 152.6 \mu\text{m}$ 에서 주사 6개월 후 $260.2 \pm 110.3 \mu\text{m}$ 로 유의하게 감소가 되었으나, 이후 점차 증가하여 1년 후부터 최종 내원일까지 큰 차이 없이 안정화되는 소견을 보였다. 맥락막신생혈관 종류에 따른 시력 경과도 비교하였으나, 경과 기간 동안 지속적 검사 및 치료를

유지했던 환자 수가 상대적으로 적고, 그룹 간 환자 수 차이가 심하여 통계적으로 의미 있는 구조적, 기능적 차이를 확인할 수 없었다.

7년간 유리체내주사 치료 후 최종시력(logMAR)은 진단 당시 나이, 치료 전 시력 및 초기 망막두께, 총 주사 횟수와 연관성이 있었으며, 특히 치료 전 시력(logMAR)과는 강한 양의 상관 관계(positive correlation)를 보였다. 또한 다중선형회귀분석을 통해서 독립된 인자로 치료 전 시력이 낮을수록 최종시력도 감소하는 결과를 확인하였다.

본 연구에서 LOCF 방법을 이용하여 중도탈락 환자들의 자료를 보정하였을 때 보정 전에 비하여 유의한 시력 저하는 관찰되지 않았다. 이전 일부 연구에서 장기간 유리체내주사 치료 연구에서 중도 탈락되는 환자들에 대해서 LOCF 방법을 이용하여 결측값을 보정하는 경우 유의하게 낮은 시력 호전 결과를 보였다고 보고한 바 있다.¹² LOCF 방법을 이용하여 유의한 시력 차이를 보이는 연구들은 대부분 주사 치료 후 3년 이하 경과관찰을 시행했던 연구들로, Frennesson and Nilsson¹³은 주사 후 시력 호전 효과가 미미한 저시력 환자들이 중도 탈락되는 경우가 많으므로, LOCF 방법으로 보정하였을 때 더 좋지 않은 시력 결과를 보인다고 언급하였다. 반면 10년간 유리체내주사 치료 경과를 관찰하였던 연구에서는 LOCF 방법으로 보정 후에도

통계적으로 유의한 시력 차이가 관찰되지 않았다고 보고하면서, 삼출 나이관련황반변성에 의한 황반 손상이 안정화되어 3년 이상 시점부터는 기능적인 안정성을 얻게 된다고 설명하였다.⁹ 본 연구에서도 중심망막두께 및 시력이 어느 정도 안정화된 4-5년 시점부터 주로 중도 탈락자들이 발생하였기 때문에 LOCF 방법으로 보정하였을 때 유의한 시력 차이가 없었던 것으로 보인다.

근래에 초기 항혈관내피성장인자 유리체내주사 치료 임상 연구에 포함되었던 환자들을 대상으로 장기간 추적관찰 시 시력 호전 효과가 유지되지 못했다는 임상 결과들이 보고되었다. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in age-related macular degeneration (AMD) (ANCHOR) trial, the Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular age-related macular degeneration (MARINA) trial, Open-Label Extension Trial of Ranibizumab for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration (HORIZON) study에 포함되었던 환자들의 7년간 라니비주맙 주사 치료 결과를 확인한 Seven-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated Patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON (SEVEN-UP) 연구¹⁴에서 주사치료 4-5년 후부터 평균 시력이 치료 전 시력보다 떨어졌고, 7년 경과 후에는 평균 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 8.6 letter의 시력 저하를 보고한 바 있다. Fight Retinal Blindness database을 기반으로 한 코호트 연구¹⁵에서는 5년 이상 경과관찰한 삼출 나이관련황반변성 549인(45%)에서 주사 치료 6개월째 ETDRS 6.3 letter의 최대 시력 호전 이후 약 6년간 치료 전보다 높은 시력을 유지하다가 7년째 131인(11%)에서 기저시력보다 2.6 letter의 시력 감소를 보고하였다. Comparison of AMD Treatments Trials (CATT) 연구에 포함되었던 환자들을 장기 추적관찰한 연구¹⁶에서는 평균 5.5년 경과관찰 후 기저시력에 비해서 ETDRS 3 letter의 시력 저하를 확인하였으며, 신생혈관병변, 망막위축, 망막하액 등의 전체적인 망막병변 크기 증가 또한 동반된다는 것을 보고하였다.

Treat-and-extend 또는 as needed 방식으로 실제 임상에서 5년 이상 장기간 주사 치료를 시행한 경우에도 초기 1-2년의 주사 치료 효과가 장기간 유지되지 못한다고 발표된 바 있다. Zhu et al⁷은 삼출 나이관련황반변성 208인(208명)을 대상으로 as needed 방식의 라니비주맙 유리체내주사를 시행한 결과, 주사 1년 후 ETDRS 1.9 letter의 시력 호전을 보였으나 5년 경과 후 평균 2.4 letter의 시력 저하를 보였고, 평균 중심망막두께도 5년 동안 28.3 μ m 감소하였다고

보고하였다. Krüger Falk et al⁶의 연구에서는 as needed 또는 treat- and-extend 방식으로 라니비주맙 주사 치료를 시행한 855명을 4년간 경과관찰 시 주사 전 ETDRS 53.2 letter에서 50.5 letter로 유의한 시력 감소를 보고하였다. Berg et al⁸은 treat-and-extend 방식으로 유리체내주사 치료를 받은 155인에 대해 8년간 경과관찰한 연구에서 첫 2년간 ETDRS 8.7 letter 정도의 유의한 시력 호전 이후 점진적인 시력 감소를 보고하였고, 주사 8년 이후 기저시력보다 평균 2.1 letter의 시력 감소를 발표한 바 있다. 본 연구에서도 기존의 유리체내주사 치료의 장기 임상 결과들과 비슷하게 초기 시력 호전 효과가 장기간 유지되지 않는 것을 확인하였는데, 특히 주사 치료 5년 이후에는 치료 전보다 낮은 시력을 보이면서 7년째까지 점진적으로 저하되는 양상을 확인하였다.

장기간 주사 치료에도 시력이 점차 감소하는 경향을 보이는 데는 몇 가지 원인을 고려해 볼 수 있다. 시간이 경과할수록 주사 횟수가 상대적으로 줄어들면서 남아있는 활동성 맥락막신생혈관 병변에 대한 치료가 부족하거나, 나이관련황반변성의 자연경과에 따른 황반위축 또는 반흔화가 진행되면서 시력 감소가 동반되는 것 등을 생각해 볼 수 있다.

총 주사 횟수와 장기 시력예후 사이의 연관성은 몇몇 연구에서 언급된 바 있다. SEVEN UP 연구¹⁴에서는 2년간의 HORIZON 연구 종료 후 연 평균 11회 이상의 주사를 시행받은 군에서 좀 더 좋은 시력 경과를 보였다고 발표하였다. Peden et al¹⁷은 109인의 삼출 나이관련황반변성 환자들을 대상으로 4-8주의 고정된 간격으로 연 평균 10.5회 주사를 시행한 경우, 7년 경과 후에도 기저 시력보다 ETDRS 12.1 letter 호전된 시력을 보였으며, as needed 방식보다 월등한 시력 호전 결과임을 보고하였다. 또한 캐나다, 프랑스, 영국 등 8개국이 참여한 다국적 다기관 후향적 관찰연구 The effectiveness of existing Anti-vascular endothelial growth factor treatment Regimens in patients with wet Age-related macular degeneration (AURA) 연구¹⁸에서 라니비주맙 유리체내주사 치료를 시행한 삼출 나이관련황반변성 환자들의 2년간 의무기록을 후향적으로 분석한 결과, 무료 보건 서비스를 통해 주사 치료가 용이하고 병원 접근성이 뛰어난 영국에서 주사 후 1년째 및 2년째 평균 시력이 가장 좋았던 것을 보고하면서, 유리체내주사 치료의 효과가 떨어지는 것은 충분한 주사 횟수 및 병원 방문이 시행되지 않는 것과 연관이 있다고 제시하였다. Rasmussen et al¹⁹은 4년 경과관찰기간 중 연평균 5.5회 라니비주맙 주사 치료 후 맥락막신생혈관의 비활동성(CNV inactivity)을 보여 주사 치료를 중단한 120명을 대상으로 첫 주사 후 4.5년 경과시점에 다시

검진하였을 때, 20명에서 병변의 재활동성 및 동반된 시력 감소를 확인하여 치료를 재개하였다고 보고하면서 병변의 비활동성 이후에도 꾸준한 경과관찰의 중요성을 언급한 바 있다. 국내에서는 건강보험을 통해 시행할 수 있는 항혈관 내피성장인자 유리체내주사 치료가 처음 약제 도입 시기에는 5회로 비교적 적은 횟수였으나, 이후 14회까지 횟수가 늘어났다가 2017년 말부터 건강보험 요양급여가 확대되어 특정 조건을 충족하는 경우에 한하여 횟수의 제한 없이 시행할 수 있게 되었다. 그러나 여전히 유리체내주사 치료의 제한적인 건강보험 적용으로 인해 환자의 경제적 부담이 남아있기 때문에, 일부 환자에서는 충분한 주사 횟수를 시행하기 어려울 뿐 아니라 중도 탈락 및 내원 지연이 발생할 수 있고, 이 경우 재발의 발견이 지연되어 장기 시력예후에 영향을 줄 수 있다. 본 연구에서도 이러한 요인들이 시력 결과에 영향 주었을 것으로 판단된다.

근래에 삼출 나이관련황반변성 환자들을 대상으로 장기간 주사 치료 이후 황반위축이 진행되었다는 결과들이 발표되면서, 장기간 유리체내주사 치료 후 시력 저하의 또다른 원인으로 진행된 황반위축이 제기되었다. 황반위축은 안저사진상 반점형의 탈색소(depigmentation) 및 얇아진 신경감각망막 소견이 관찰되면서, 안저자가형광검사상 동일 부위에 뚜렷한 경계를 가진 과형광소견, 빛간섭단층촬영영상 해당 부위의 맥락막 조영증강 및 망막색소상피, 타원체구역(ellipsoid zone), 외경계막을 포함한 바깥망막 소실을 보인다.^{5,20,21} 이전에 발표된 대부분의 연구에서는 안저사진상 황반위축으로 의심되는 영역 중 안저자가형광촬영 또는 빛간섭단층촬영영상 일치하는 황반위축을 보이는 부위를 이미징 변환 프로그램으로 측정하여 시간에 따른 황반위축의 크기 변화를 확인하였다.²¹⁻²⁴ Bhisitkul et al²⁵은 SEVEN UP 연구 환자들을 대상으로 유리체내주사 치료 후 7년째 시력과 황반위축 진행 정도를 비교하였고, 그 결과 98% 환자에서 안저자가형광촬영영상 황반위축을 보였으며, 황반위축 크기와 최종시력 사이에 유의한 상관관계가 있다고 보고하였다. 그러나 중심망막두께, 망막하액 및 황반하섬유화병변 등 빛간섭단층촬영 검사상 구조적 변화에 따라서는 최종시력에 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 한편 Munk et al²⁴은 6년간 평균 48회 항혈관내피성장인자 유리체내주사 치료를 시행한 49안에서 황반위축을 보였던 비율이 주사 전 45%에서 최종 경과관찰 시 74%로 증가하였으나, 평균 시력은 치료 전 ETDRS 57 letter에서 최종 내원 시 60 letter로 호전을 보였고, 황반위축 크기는 유리체내주사 횟수나 치료 기간과는 연관성이 없다고 발표하였다. as needed 방식의 주사 치료보다 매달 시행하는 주사 치료가 지도상 위축의 위험을 높인다는 연구가 발표된 바 있으나⁵ 황반위

축 진행을 감안하더라도 treat-and-extend 또는 4-8주의 고정된 간격으로 더 많은 유리체내주사를 시행한 연구에서 좋은 장기 시력 결과를 보였다는 결과들도 있다.^{8,14,17} 이처럼 황반위축 크기와 최종시력 또는 유리체내주사 치료 횟수 사이의 연관성에 대해서는 아직 연구마다 의견이 다양하기 때문에 삼출 나이관련황반변성 환자들의 점진적인 시력 소실은 진행되는 황반위축의 영향보다는 주사 치료 부족에 의한 망막색소상피 손상으로 인한 영향이 더 설득력 있다고 추론할 수 있다. 본 연구에서는 안저자가형광촬영을 이용하여 직접적인 황반위축 크기를 측정하지 않았으나 주사가 반복되면서 빛간섭단층촬영상 중심망막두께가 점차 감소하다가 3년 이후 안정되는 소견을 통해 주사 치료가 반복되면서 황반위축이 진행된다는 사실을 간접적으로 확인하였다. 그러나 중심망막두께와 최종시력 사이에는 유의한 상관관계를 확인할 수 없었고, 총 유리체내주사 횟수와 최종시력 간에는 유의한 상관관계를 확인하였는데, 이러한 결과 또한 장기간 유리체내주사 치료를 받은 삼출 나이관련황반변성 환자들의 점진적 시력 저하에 유리체내주사 치료 부족에 의한 망막색소상피 손상의 영향이 더 크다는 것을 뒷받침한다.

본 연구에서 7년 경과관찰 동안 유리체내주사 치료 이후 안내염 등 심각한 안과적 합병증 또는 심뇌혈관질환 등의 전신적 부작용은 기존의 연구들과 비슷하거나 더 낮은 수준으로 확인되었다. Berg et al⁸의 연구에서 안과적 질환으로 주사를 중단한 경우를 3.2% (5안)로 보고하였고, Zhu et al⁷은 5년간 주사 기간 중 비문증, 충혈, 안압상승 등 경미한 안과적인 합병증 4.6%, 유리체출혈, 황반원공 등 심각한 안과적 합병증은 0.48%, 심근경색, 뇌졸중 등 전신적 부작용은 2%로 보고한 바 있다. 본 연구에서는 총 4.6%에서 주사 후 경미한 안압상승, 1.5%에서 주사 후 경미한 전방염 등 소견이 관찰되었으나 적절한 안약 치료 후 모두 호전되었고, 이로 인한 주사 중단은 없었다. 또한 기타 전신적 합병증 및 안내염, 망막박리 등의 심각한 안과적 합병증은 한 건도 관찰되지 않았다.

결론적으로 삼출 나이관련황반변성에서 항혈관내피성장인자 유리체내주사 치료 시 6개월까지 최대 시력 호전을 보이나, 시력 호전 효과가 유지되지 못하고 점차 감소되어 5년 이상 경과 후 기저시력보다 낮은 시력 결과를 보였다. 구조적 개선 효과 면에서 초기 6개월까지 유의한 구조적 호전을 보였고, 1년 이후 약간 감소되지만 5년 이상 안정적으로 유지됨을 확인하였다. 또한 장기간 주사 치료에도 심각한 합병증은 관찰되지 않았다. 본 연구에서 실제 진료 환경을 반영하여 비교적 적은 횟수의 유리체내주사가 시행되었다는 점을 감안하면, 삼출 나이관련황반변성에서 보다

적극적인 주사 치료를 적용하였을 때 장기간 기능적 및 구조적 안정성을 확보할 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구는 후향적 연구의 특성상 중도탈락으로 인해 결측값이 다소 발생한 점, 환자군 선택에 있어서 편견이 개입되었을 가능성, 황반하출혈량이 많았던 환자 또는 조기 망막색소상피파열이 진행되어 주사를 중단한 환자 등이 거의 포함되지 않았다는 점, 비교적 최근에 승인된 애플리버셉트를 초치료로 선택했던 환자들은 경과가 짧아 포함되지 않았다는 점 등의 한계점이 있다. 최근 라니비주매판과 애플리버셉트에 대한 요양급여 확대를 반영하여, 우리나라 삼출 나이관련황반변성 환자들을 대상으로 좀 더 적극적인 주사 치료가 가능할 것으로 예측해 볼 수 있는데, 향후 확대된 주사 치료가 이전과 비교하여 시력예후에 어떤 영향을 줄지 등에 대한 추가 분석이 필요할 것으로 보인다.

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) 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.
- 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) Grunwald JE, Daniel E, Huang J, et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014;121:150-61.
- 6) Krüger Falk M, Kemp H, Sørensen TL. Four-year treatment results of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab and causes for discontinuation of treatment. *Am J Ophthalmol* 2013;155:89-95.e3.
- 7) Zhu M, Chew JK, Broadhead GK, et al. Intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration in clinical practice: five-year treatment outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:1217-25.
- 8) Berg K, Roald AB, Navaratnam J, Bragadóttir R. An 8-year follow-up of anti-vascular endothelial growth factor treatment with a treat-and-extend modality for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2017;95:796-802.
- 9) Garweg JG, Zirpel JJ, Gerhardt C, Pfister IB. The fate of eyes with wet AMD beyond four years of anti-VEGF therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256:823-31.
- 10) 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.
- 11) DiLoreto DA Jr, Bressler NM, Bressler SB, Schachat AP. Use of best and final visual acuity outcomes in ophthalmological research. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1586-90.
- 12) Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. *Eye (Lond)* 2016;30:270-86.
- 13) Frennesson CI, Nilsson SE. A three-year follow-up of ranibizumab treatment of exudative AMD: impact on the outcome of carrying forward the last acuity observation in drop-outs. *Acta Ophthalmol* 2014;92:216-20.
- 14) Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013; 120:2292-9.
- 15) Gillies MC, Campain A, Barthelmes D, et al. Long-term outcomes of treatment of neovascular age-related macular degeneration: data from an observational study. *Ophthalmology* 2015;122:1837-45.
- 16) 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.
- 17) Peden MC, Suñer IJ, Hammer ME, Grizzard WS. Long-term outcomes in eyes receiving fixed-interval dosing of anti-vascular endothelial growth factor agents for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122:803-8.
- 18) Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015;99:220-6.
- 19) Rasmussen A, Bloch SB, Fuchs J, et al. A 4-year longitudinal study of 555 patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:2630-6.
- 20) Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, et al. Growth of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2015;122:809-16.
- 21) Xu L, Mrejen S, Jung JJ, et al. Geographic atrophy in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2015;35:176-86.
- 22) Sarks J, Tang K, Killingsworth M, et al. Development of atrophy of the retinal pigment epithelium around disciform scars. *Br J Ophthalmol* 2006;90:442-6.
- 23) Tanaka E, Chaikitmongkol V, Bressler SB, Bressler NM. Vision-threatening lesions developing with longer-term follow-up after treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122:153-61.
- 24) Munk MR, Ceklic L, Ebnetter A, et al. Macular atrophy in patients with long-term anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2016;94:e757-64.
- 25) Bhisitkul RB, Mendes TS, Rofagha S, et al. Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: the SEVEN-UP study. *Am J Ophthalmol* 2015;159:915-24.e2.

= 국문초록 =

삼출 나이관련황반변성에 대한 항혈관내피성장인자 유리체내주사 치료의 장기 임상 결과

목적: 삼출 나이관련황반변성에 대한 유리체내 항혈관내피성장인자 주사 치료의 장기 결과를 알아보고자 한다.

대상과 방법: 삼출 나이관련황반변성 진단 후 treat-and-extend 또는 as needed 방법으로 7년 이상 유리체내 항혈관내피성장인자 주사 치료를 시행 받은 환자들에 대한 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 주사 횟수, 최대교정시력 및 중심망막두께 등을 평가하였으며, 장기간 주사 치료에 따른 부작용 여부를 같이 조사하였다.

결과: 총 196명의 196안을 분석하였다(평균 나이 68.6 ± 9.6세, 여성 77명). 평균 78.0 ± 16.5개월 경과관찰하였고, 해당 기간 동안 평균 17.3 ± 13.5회의 유리체내주사가 시행되었다. 치료 전 측정된 최대교정시력은 평균 0.75 ± 0.58 logMAR, 중심망막두께는 349.7 ± 152.6 μm였고, 6개월째 두 수치 모두 최대 호전을 보였으나($p < 0.05$), 이후 점차 악화 소견을 보이며 7년째 최대교정시력 0.91 ± 0.78 logMAR, 중심망막두께 284.5 ± 105.8 μm로 확인되었다. 주사 후 7년째 시력은 치료 전 시력과 강한 양의 상관관계를 보였다. 장기간 주사 동안 총 11회의 안압상승 및 3회의 전방 내 염증 증가 소견이 있었으나 안내염 등의 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

결론: 삼출 나이관련황반변성에서 유리체내 항혈관내피성장인자 주사 치료 후 초기 6개월간의 최대 시력 호전이 있었으나 5년 이상 경과 시 지속적인 시력 저하를 막지 못하였다. 진단 당시 시력이 장기 시력예후와 관련된 중요 예측 인자로 판단되며 적극적인 유리체내주사 치료를 통해 더 나은 장기 시력 결과를 기대해 볼 수 있다.

〈대한안과학회지 2018;59(12):1142-1151〉

박유정 / Yu Jeong Park

울산대학교 의과대학 서울아산병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine

