

신생혈관성 연령관련 황반변성 환자에서 애플리버셉트치료군과 라니비주맙치료군 간의 치료 효과 비교

Comparison between Aflibercept, Ranibizumab Intravitreal Injection on Neovascular Age-related Macular Degeneration Patients

민지상 · 정현철 · 서지영 · 권윤희

Ji Sang Min, MD, Hyun Chul Jung, MD, Ji Young Suh, MD, Yoon Hyung Kwon, MD

동아대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: To investigate the difference of optical coherence tomography (OCT) findings between the aflibercept treatment group and the ranibizumab treatment group.

Methods: This study includes patients diagnosed with treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration (AMD), and they were treated with aflibercept (n = 23, 23 eyes) or ranibizumab (n = 26, 26 eyes) monthly for 3 months. In this study, the aflibercept treatment group patients were treated from March 2014 to April 2015, and the ranibizumab treatment group patients were treated from December 2008 to April 2015. After three initial injections, they were followed up monthly for an additional 3 months, and additional treatments were performed if necessary. We compared the changes of the two groups before the treatment and after 6 months of treatment, beginning with the OCT findings, such as serous pigment epithelium detachment, fibrovascular pigment epithelium detachment, subretinal fluid, intraretinal fluid, dense zone of outer retina, classic neovascularization, and hyper-reflective dots. We also compared the changes of best corrected visual acuity (BCVA) and inner segment/outer segment (IS/OS) length, external limiting membrane length, and central foveal thickness with optical OCT between the two groups.

Results: In the aflibercept group, 46% of serous epithelial detachments disappeared, while 33% disappeared in the ranibizumab group, and there was significant difference between the two groups ($p = 0.01$). There was no significant difference in BCVA change or OCT findings between the two groups, but there was a significant difference in serous pigment epithelium detachment.

Conclusions: For treatment of neovascular AMD patients, aflibercept might be more effective in serous pigment epithelium detachment than ranibizumab. Because there was no significant difference in visual acuity improvement in serous pigment detachment for both treatments, it might be necessary to further study the relationship between visual acuity and serous pigment detachment improvement.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(11):1738-1744

Keywords: Aflibercept, Age-related macular degeneration, Intravitreal injection, Ranibizumab

■ Received: 2016. 4. 21. ■ Revised: 2016. 7. 9.

■ Accepted: 2016. 8. 31.

■ Address reprint requests to Yoon Hyung Kwon, MD
Department of Ophthalmology, Dong-A University Hospital,
#26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: 82-51-240-2776, Fax: 82-51-254-1987
E-mail: yhkwon@dau.ac.kr

* This study was presented as a narration at the 114th Annual
Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2015.

연령관련황반변성은 실명을 유발하는 중요한 원인이 되는 질환으로, 미국에서는 175만 명 이상의 환자가 진단 받았으며,¹ 노령의 아시아 인구에서도 시력저하와 실명의 중요한 원인으로 알려져 있다.² 국내에 보고된 연령관련황반변성의 유병률은 0.4% 이상으로,³ 노령 인구의 증가에 따라 더 증가할 것으로 예상된다.

최근까지 연령관련황반변성에 동반된 맥락막 신생혈관

© 2016 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.

의 치료는 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)를 억제시키는 베바시주맵(Avastin[®], Genentech, South San Francisco, CA, USA)과 라니비주맵(Lucentis[®], Genentech, South San Francisco, CA, USA)이 사용되었다. 이후 개발된 에플리버셉트(Eylea[®], Regeneron, Tarrytown, New York, NY, USA and Bayer Health Care, Berlin, Germany)는 혈관 내피성장인자 수용체로 immunoglobulin G-1 (IgG)의 불변 부위(fragment crystallizable region, Fc)에 VEGF 수용체-1, VEGF 수용체-2의 도메인이 포함되도록 설계되었다.⁴ 에플리버셉트는 VEGF-A뿐만 아니라 VEGF-B, placental growth factor (PlGF)에도 결합하므로, 혈관 내피 성장인자에 보다 강한 친화력을 가지고 있으며,⁵ 그 효과가 더 오래 지속된다고 보고되었다.⁶ 에플리버셉트는 2011년 11월부터 연령관련황반변성에서 Food and Drug Administration (FDA) 승인을 받고 현재 연령관련황반변성의 치료로 이용되고 있다. 최근에는 에플리버셉트를 수차례의 라니비주맵이나 베바시주맵 치료에도 불구하고 빛간섭단층촬영상 망막하액 혹은 망막내액이 지속되는 치료군에 사용한 경우 해부학적인 호전을 보인다고 보고된 바 있다.^{7,8} 저자들은 연령관련황반변성 환자군에서 에플리버셉트와 라니비주맵으로 초기 치료하는 경우에 있어 빛간섭단층촬영 소견을 분석하고, 시력 예후와의 연관성과 차이를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2008년 12월부터 2015년 4월까지 습성 연령관련황반변성으로 진단 받고 유리체강 내 에플리버셉트 또는 라니비주맵 주입술을 시행 받고 6개월 이상 경과관찰이 가능했던 환자들을 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다. 에플리버셉트는 2014년부터 국내에서 사용 가능하였기에 2014년 3월부터 2015년 4월까지 치료 받은 환자들을 대상으로 하였고, 라니비주맵은 2008년 12월부터 2015년 4월까지 치료 받은 환자들을 연구 대상으로 하였다. 습성연령관련황반변성으로 진단 받고 이전의 항혈관내피세포성장인자 주사 치료 기왕력이 있는 경우, 당뇨망막병증, 망막혈관 폐쇄 등의 망막질환 병력이 있는 경우, 이전의 안내수술 및 유리체 수술 병력이 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

두 군에서 각각 1개월 간격으로 3회 유리체강 내로 각각의 약제를 주입하였고, 치료 시작 후 1개월 간격으로 6개월 동안 경과 관찰하였다. 3회 치료 완료 후 경과 관찰 시 치료자의 판단에 따라 추가 치료를 시행하였고 추가 주사 횟수 또한 조사하여 두 군 간에 비교하였다. 한 명의 검사자가 두 군 간 치료 전후 최대교정시력의 변화, 스펙트럼 영

역 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography [OCT], Carl Zeiss, Meditec Inc., Dublin, CA, USA) 소견 중 장액성 색소상피 박리(serous pigment epithelium detachment), 섬유혈관성 색소상피 박리(fibrovascular pigment epithelium detachment, FV-PED), 전형적 맥락막 신생혈관(classic choroidal neovascularization, C-CNV), 망막하액(subretinal fluid, SRF), 망막내액(intraretinal fluid, IRF), 바깥 망막층의 고밀도 지역(dense zone of outer retina, D-zone), 과반사점(hyper-reflective dots, H-dots), 광수용체 내절/외절편의 길이(inner and outer segment junction line, IS/OS line), 외경계막의 길이(length of external limiting membrane, ELM length), 중심와 두께(central foveal thickness)를 비교하였다. 장액성 색소상피 박리의 경우 빛간섭단층촬영에서 브루크마의 과반사 영역에서 광수용체 내절/외절편의 과반사 영역까지의 길이를 측정하였고, 이 중 가장 긴 길이를 장액성 색소상피 박리의 높이로 정의하였다. 치료 시작 6개월 후 장액성 색소상피 박리의 높이가 75% 이상 감소하는 경우 장액성 색소상피 박리의 호전으로 분석하였으며, 장액성 색소상피 박리 외의 모든 스펙트럼 영역 빛간섭단층촬영 소견들은 치료 후 완전히 소실되는 것을 호전으로 분석하였다. 모든 빛간섭단층촬영 소견들은 중심와의 중앙에서 양쪽으로(이측 및 비측) 1 mm 내의 소견들을 비교하였고(Fig. 1, 2), 최대교정시력은 통계분석을 위해 logMAR 시력으로 변환하였다.

유리체강 내 약물 주입술은 1명의 술자가 시행하였고, 술안을 0.5% Proparacaine hydrochloride (Paracaine[®], Hanmi pharm Co. Ltd, Seoul, Korea)로 점안 마취 후 5% 베타딘 용액으로 눈꺼풀과 결막을 소독하고, 개검기를 착용시킨 후 2.0 mg (0.05 mL)의 에플리버셉트 혹은 0.5 mg (0.05 mL)의 라니비주맵을 각막 윤부에서 3.5 mm 떨어진 평면부를 통해 유리체강 내로 주입하였다.

통계학적 분석은 SPSS version 18.0 software package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여 Fischer's exact test, Mann-whitney U-test를 이용하였고 *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의의가 있는 것으로 판단하였다.

결 과

에플리버셉트 치료군은 23명 23안, 라니비주맵 치료군은 26명 26안이 연구에 포함, 분석되었다. 에플리버셉트 치료군 23명의 평균 연령은 68.95 ± 8.45 세였으며, 라니비주맵 치료군 26명의 평균 연령은 68.61 ± 9.88 세였다(*p*-value 0.880). 에플리버셉트 치료군은 남자는 12명, 여자는 11명이었으며, 라니비주맵 치료군은 남자는 16명, 여자는 10명

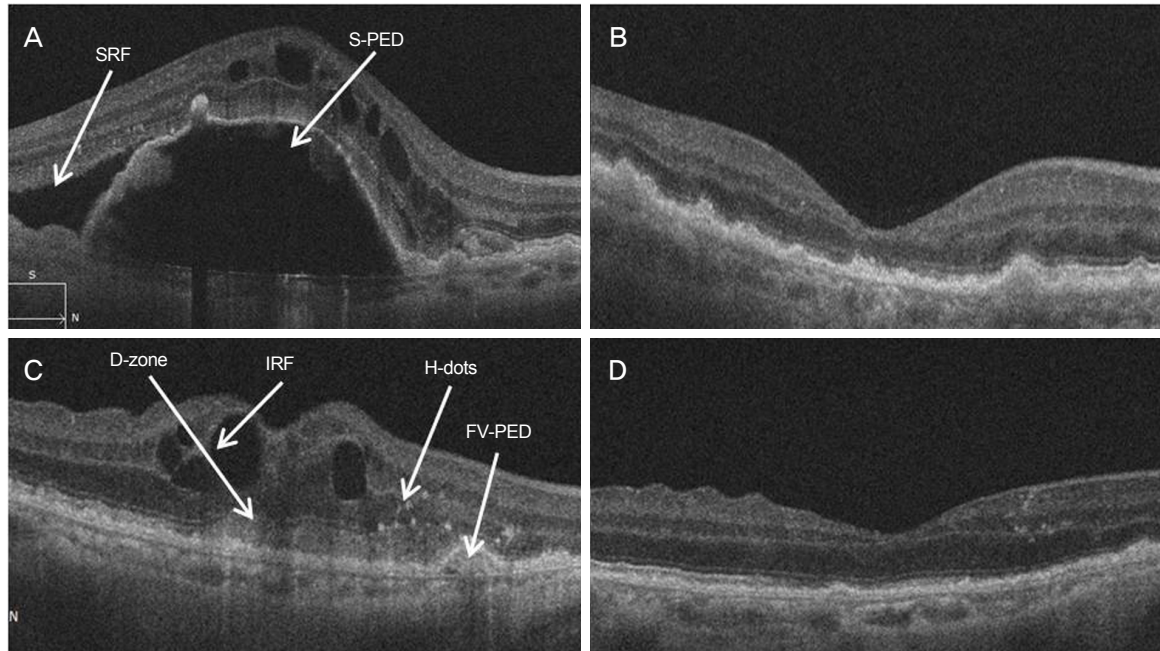


Figure 1. Spectral domain optical coherence tomography images (SD-OCT). (A) Before the treatments, serous pigment epithelium detachment (S-PED); subretinal fluid (SRF); hyper-reflective dots (H-dots) were found on the SD-OCT images. (B) After 6 month of treatment, S-PED and SRF disappeared on the SD-OCT images. (C) Before the treatments, Intraretinal fluid (IRF); Dense Zone of the outer retina (D-zone); classic choroidal neovascularization (C-CNV); hyper-reflective dots (H-dots); fibrovascular pigment epithelium detachment (FV-PED) were found on the SD-OCT images. (D) After 6 months of treatment, IRF, D-zone, C-CNV, H-dots, FV-PED disappeared on the SD-OCT images.

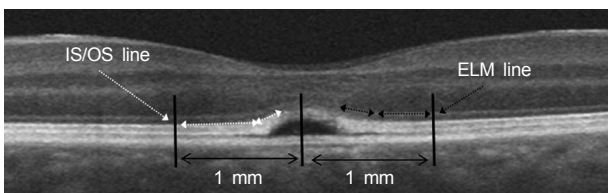


Figure 2. The inner and outer segment junction (IS/OS) and external limiting membrane (ELM) in Spectral domain optical coherence tomography. These lines were measured within 1 mm from the central fovea. The dashed black arrows indicate the ELM lines, and the dashed white arrows indicate the IS/OS line.

이었다(p -value 0.527). 애플리버셉트 대상안의 평균 최대교정시력은 1.17 ± 0.46 이었으며, 라니비주맵 대상안의 평균 최대교정시력은 0.90 ± 0.41 이었다(p -value 0.101). 애플리버셉트 치료군과 라니비주맵 치료군 사이에서 성별, 평균 연령, 평균 최대교정시력은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1). 또한 1개월 간격으로 3회 치료를 시행한 이후 애플리버셉트 치료군의 경우 0.47 ± 0.66 회, 라니비주맵 치료군의 경우 0.88 ± 0.86 회 추가 치료를 시행하였고, 두 군 간의 추가 치료 횟수는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p -value 0.346) (Table 1).

애플리버셉트 치료군의 치료 시작 6개월 후 평균 최대교

정시력은 0.94 ± 0.48 이었으며, 치료 전후 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p -value 0.763). 라니비주맵 치료군의 치료 시작 6개월 후 평균 최대교정시력은 0.74 ± 0.39 였으며, 역시 치료 전후 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p -value 0.289) (Table 2).

애플리버셉트 치료군에서는 large submacular hemorrhage 소견이 있는 환자가 1명, disciform scar가 있는 환자가 1명 있었으며, 라니비주맵 치료군에서는 1명의 large submacular hemorrhage 소견이 있는 환자가 있었다. 애플리버셉트 주입술을 시행 받은 치료군에서는 치료 시작 6개월 후 시행한 빛간섭단층촬영 소견상 장액성 색소상피 박리가 46%, 섬유혈관성 색소상피 박리가 66%, 전형적 맥락막 신생혈관이 72%, 망막하액이 70%, 망막내액이 70%, 바깥 망막층의 고밀도 지역이 50%, 과반사점이 27% 호전되었다. 라니비주맵 주입술을 시행 받은 치료군에서는 치료 시작 6개월 후 시행한 빛간섭단층촬영 소견상 장액성 색소상피 박리가 33%, 섬유혈관성 색소상피 박리가 28%, 전형적 맥락막 신생혈관이 65%, 망막하액이 66%, 망막내액이 66%, 바깥 망막층의 고밀도 지역이 100%, 과반사점이 26% 호전되었다. 애플리버셉트 치료군에서 라니비주맵 치료군보다 장액성 색소상피 박리소견의 호전율이 높았으며, 두 군 간의 호전을 사이에는 통계학적으로 유의성이 있었다

Table 1. Baseline demographics and ocular characteristics of the two treatment groups

	Aflibercept group	Ranibizumab group	<i>p</i> -value
Study population (n)	23 (23 eyes)	26 (26 eyes)	
Gender (male:female)	12:11	16:10	0.527*
Age (years)	68.95 ± 8.45	68.61 ± 9.88	0.880 [†]
Mean baseline BCVA (log MAR)	1.17 ± 0.46	0.90 ± 0.41	0.101 [†]
Intravitreal injections after 3 loading injections (times)	0.47 ± 0.66	0.88 ± 0.86	0.346 [†]

Values are presented as mean ± standard deviation where applicable.

BCVA = best-corrected visual acuity; log MAR = logarithm of the minimum angle of resolution.

*Indicates Fischer's exact test; [†]Indicates Mann-Whitney *U*-test.

Table 2. Comparison of best corrected visual acuity between aflibercept group and ranibizumab group

	Aflibercept group	Ranibizumab group	<i>p</i> -value
Initial (log MAR)	1.17 ± 0.46	0.90 ± 0.41	0.101*
Post-treatment (log MAR)	0.94 ± 0.48	0.74 ± 0.39	0.222*
<i>p</i> -value (log MAR)	0.763*	0.289*	

Values are presented as mean ± standard deviation where applicable.

log MAR = logarithm of the minimum angle of resolution.

*Indicates Mann-Whitney *U*-test.

Table 3. Comparison of optical coherence tomography (OCT) findings between aflibercept group and ranibizumab group

		Aflibercept group	Ranibizumab group	<i>p</i> -value
S-PED (n, %)	Initial	15/23 (47)	6/26 (23)	0.127*
	Post-treatment	8/23 (34)	4/26 (15)	0.041*
	Improvement	7/15 (46)	2/6 (33)	0.010*
FV-PED (n, %)	Initial	9/23 (39)	14/26 (53)	0.581*
	Post-treatment	3/23 (13)	8/26 (30)	0.102*
	Improvement	6/9 (66)	4/14 (28)	0.102*
C-CNV (n, %)	Initial	11/23 (47)	23/26 (88)	0.152*
	Post-treatment	3/23 (13)	8/26 (30)	1.000*
	Improvement	8/11 (72)	15/23 (65)	1.000*
SRF (n, %)	Initial	20/23 (86)	24/26 (92)	0.126*
	Post-treatment	6/23 (26)	8/26 (30)	0.537*
	Improvement	14/20 (70)	16/24 (66)	1.000*
IRF (n, %)	Initial	20/23 (86)	24/26 (92)	0.126*
	Post-treatment	6/23 (24)	8/26 (30)	0.627*
	Improvement	14/20 (70)	16/24 (66)	0.537*
D-zone (n, %)	Initial	8/23 (34)	24/26 (92)	0.069*
	Post-treatment	4/23 (17)	0/26 (0)	0.487*
	Improvement	4/8 (50)	24/24 (100)	0.487*
H-dot (n, %)	Initial	11/23 (47)	14/26 (53)	0.418*
	Post-treatment	8/23 (34)	9/26 (34)	1.000*
	Improvement	3/11 (27)	5/19 (26)	1.000*
IS/OS length (μm)	Initial length	465.78 ± 532.23	565.65 ± 583.93	0.429 [†]
	Post-treatment length	986.69 ± 696.02	920.76 ± 749.51	0.856 [†]
	Change	506.26 ± 712.71	332.15 ± 585.80	0.094 [†]
ELM length (μm)	Initial length	815.82 ± 683.91	1,033.65 ± 678.51	0.274 [†]
	Post-treatment length	1,181.34 ± 767.31	1,435.88 ± 695.58	0.316 [†]
	Change	342.34 ± 693.18	389.03 ± 776.45	0.952 [†]
CFT (μm)	Initial length	311.00 ± 104.06	312.88 ± 82.31	0.904 [†]
	Post-treatment length	223.56 ± 68.40	234.37 ± 53.65	0.489 [†]
	Change	-87.34 ± 95.24	-78.50 ± 74.74	0.555 [†]

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

S-PED = serous pigment epithelium detachment; FV-PED = fibrovascular pigment epithelium detachment; C-CNV = classic choroidal neo-vascularization; SRF = subretinal fluid; IRF = intraretinal fluid; D-zone = dense zone of the outer retina; H-dot = hyper-reflective dots; IS/OS length = length of the intact inner and outer segment junction; ELM length = length of the intact external limiting membrane; CFT = central foveal thickness.

*Indicates Fischer's exact test; [†]Indicates Mann-Whitney *U*-test.

(p -value 0.01). 이 외의 빛간섭단층촬영 소견들의 호전율은 두 군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(FV-PED p -value 0.102; C-CNV p -value 1.000; SRF p -value 1.000; IRF p -value 0.537; D-zone p -value 0.487; H-dot p -value 1.000) (Table 3).

애플리버셉트 치료군의 치료 전 광수용체 내절/외절편 길이는 $465.78 \pm 532.23 \mu\text{m}$ 였으며, 치료 시작 6개월 후의 길이는 $986.69 \pm 696.02 \mu\text{m}$ 로 치료 후 $502.26 \pm 712.71 \mu\text{m}$ 증가하였다. 라니비주맙 치료군에서 치료 전 광수용체 내절/외절편 길이는 $565.65 \pm 583.93 \mu\text{m}$ 였으며, 치료 시작 6개월 후의 길이는 $920.76 \pm 749.51 \mu\text{m}$ 로 치료 후 $332.15 \pm 585.80 \mu\text{m}$ 증가하였다. 애플리버셉트 치료군과 라니비주맙 치료군의 치료 시작 6개월 후 광수용체 내절/외절편 길이 변화량 사이에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p -value 0.094).

애플리버셉트 환자군의 치료 전 외경계막의 길이는 $815.82 \pm 683.91 \mu\text{m}$ 였고, 치료 시작 6개월 후의 길이는 $1,181.34 \pm 767.31 \mu\text{m}$ 로 치료 후 $342.34 \pm 693.18 \mu\text{m}$ 증가하였다. 라니비주맙 치료군의 치료 전 외경계막의 길이는 $1,033.65 \pm 678.51 \mu\text{m}$ 였으며, 치료 시작 6개월 후의 길이는 $1,435.88 \pm 695.58 \mu\text{m}$ 로 치료 후 $389.03 \pm 776.45 \mu\text{m}$ 증가하였다. 애플리버셉트 치료군과 라니비주맙 치료군의 치료 시작 6개월 후 외경계막의 길이 변화량 사이에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p -value 0.952) (Table 3).

애플리버셉트 치료군의 치료 전 중심과 두께는 $311.00 \pm 104.06 \mu\text{m}$ 였고, 치료 시작 6개월 후의 두께는 $223.56 \pm 68.40 \mu\text{m}$ 로 치료 후 $87.34 \pm 95.24 \mu\text{m}$ 감소하였다. 라니비주맙 치료군의 치료 전 중심과 두께는 $312.88 \pm 82.31 \mu\text{m}$ 였으며, 치료 시작 6개월 후의 두께는 $234.37 \pm 53.65 \mu\text{m}$ 로 치료 후 $78.50 \pm 74.74 \mu\text{m}$ 감소하였다. 애플리버셉트 치료군과 라니비주맙 치료군의 치료 시작 6개월 후 중심과 두께 변화량 사이에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p -value 0.555) (Table 3).

장액성 색소상피 박리가 호전된 치료군 중 애플리버셉트 치료군의 치료 전 평균 최대교정 시력은 1.17 ± 0.39 였으며, 치료 후 최대교정시력은 0.89 ± 0.43 으로 치료 전후의 평균 최대교정시력에 통계학적으로 유의한 차이는 없었고(p -value 0.163), 라니비주맙 치료군의 치료 전 평균 최대교정시력은 0.88 ± 0.26 이었으며, 치료 후 최대교정시력은 0.57 ± 0.29 로 치료 전후 평균 최대교정시력 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p -value 0.177).

장액성 색소상피 박리가 호전되지 않은 치료군 중 애플리버셉트 치료군의 치료 전 평균 최대교정시력은 0.60 ± 0.56 이었으며, 치료 후 최대교정시력은 0.50 ± 0.28 로 치료

전후의 평균 최대교정시력 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었고(p -value 1.000), 라니비주맙 치료군의 치료 전 평균 최대교정시력은 0.80 ± 0.41 이었으며, 치료 시작 6개월 후 최대교정시력은 0.57 ± 0.39 로 치료 전후 평균 최대교정시력 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p -value 0.220).

고 찰

색소상피박리가 동반된 연령관련황반변성의 치료로 항혈관내피세포성장인자인 유리체강내 베바시주맙, 라니비주맙, 페가티닙, 트리암시놀론 주입술, 광역학치료가 시행되어 왔다. Lommatzsch et al⁵은 색소상피 박리가 동반된 연령관련황반변성에서 베바시주맙, 혹은 라니비주맙으로 치료하는 경우에서 페가티닙, 혹은 광역학치료와 트리암시놀론 병합치료를 시행하는 경우보다 색소상피 박리 높이가 유의하게 감소됨을 보고하였다.

애플리버셉트가 2011년 FDA 승인된 후 색소상피 박리가 동반된 연령관련황반변성 환자에서 애플리버셉트의 효과에 대한 연구는 대부분 베바시주맙 혹은 라니비주맙에 반응이 없는 환자들을 대상으로 진행되었다. Patel et al⁹은 색소상피 박리가 동반된 연령관련황반변성 치료군 중 베바시주맙과 라니비주맙 치료에도 불구하고 색소상피 박리가 호전되지 않은 환자 3명에서 애플리버셉트로 치료하였을 때 장액성 색소상피 박리가 완전히 치료되었음을 보고하였다. 또한 Kumar et al¹⁰은 베바시주맙과 라니비주맙에 반응이 없는 연령관련황반변성 환자에서 애플리버셉트로 약제를 변경하여 1개월마다 3회 투여하였을 때 색소상피 박리의 최대 높이와 중심와 두께에 변화가 있음을 보고하였고, 이는 애플리버셉트가 베바시주맙, 라니비주맙과는 항혈관내피세포성장인자 결합 메커니즘이 다르기 때문이라고 주장하였다. 따라서 색소상피 박리가 동반된 연령관련황반변성 환자군에서 애플리버셉트로 초기 치료하는 경우 베바시주맙이나 라니비주맙으로 초기 치료하는 경우와는 치료 효과에 차이가 있을 가능성이 있을 것으로 생각된다. 그러나 아직은 연령관련황반변성의 초기 치료로 애플리버셉트를 이용한 경우에 대한 연구는 많지 않다.

Böhni et al¹¹은 연령관련황반변성의 초기 치료로 애플리버셉트를 이용한 연구를 처음으로 진행하였고, 이전의 치료 기왕력이 없는 연령관련황반변성 환자에서 라니비주맙 혹은 애플리버셉트로 초기 치료한 후 1년간 경과관찰한 결과, 두 군 간 중심와 두께 감소 정도와 시력 호전 정도에 유의한 차이가 없다고 보고한 바 있다. 본 연구에서는 중심와 두께뿐만 아니라 다른 빛간섭단층촬영 소견들을 추가적

으로 분석하였으며, 그 결과 장액성 색소상피 박리의 호전 정도에서 두 약제 간에 차이가 있음을 알 수 있었다.

본 연구에서는 연령관련황반변성을 진단 받은 환자 중 초기 치료로 애플리버셉트를 유리체강 내 주입한 치료군과 라니비주맙을 유리체강 내 주입한 치료군을 대상으로 하여 각각의 약제를 1개월 간격으로 3회 주입하였고, 치료 전과 치료 시작 6개월 후의 평균 최대교정시력과 빛간섭단층촬영 소견들을 비교하였다. 치료 후 평균 최대교정시력은 두 약제 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나, 애플리버셉트 치료군에서 라니비주맙 치료군에서보다 장액성 색소상피 박리가 유의하게 호전되었다($p=0.010$). Dirani et al¹²은 연령관련황반변성의 삼출성 병변의 형태는 VEGF 리간드(ligand) 수용체의 활성 패턴에 의해 결정되며, 치료 약제의 VEGF 리간드 결합 스펙트럼에 따라 약제에 대한 반응이 다르게 나타난다고 주장하였다. 또한 VEGF-A만 결합하는 베바시주맙이나 라니비주맙과는 달리 애플리버셉트는 VEGF-A뿐만 아니라 VEGF-B, PlGF와 같은 모든 VEGF 수용체의 리간드에 결합하며,¹³ 이러한 애플리버셉트의 넓은 리간드 결합 스펙트럼이 본 연구의 애플리버셉트 치료군의 높은 장액성 색소상피 박리 호전율에 영향을 주었을 것으로 생각된다. 하지만 애플리버셉트의 넓은 리간드 결합 스펙트럼과 장액성 색소상피 박리 간의 연관관계는 이후 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

색소상피 박리가 동반된 연령관련황반변성 환자군에 대한 기존의 연구들에 의하면, 색소상피 박리 높이의 감소가 반드시 시력호전으로 이어지지 않았다. 이에 대해서 연령관련황반변성의 발병 초기에 망막하 반흔이나, 중심와 광수용체의 소실이 발생하기 때문이라는 주장이 있고,⁷ 그 외에는 치료 후 시력의 호전이 치료 전의 최대교정시력, 치료 전 망막하액의 존재 여부, 망막 신생혈관의 존재 여부 등에 영향을 받기 때문이라는 주장도 있다.¹¹ 반면 Cho et al¹⁴은 연령관련황반변성과 색소상피 박리가 동반된 환자에서 항혈관내피세포성장인자 치료 후 색소상피 박리의 높이 감소가 반드시 시력 호전으로 이어지지 않았지만, 색소상피 박리의 완전한 소실이 있는 경우에는 시력 호전을 기대할 수 있다고 주장하였고, 맥락막 신생혈관의 유형, 색소상피 박리의 유형, 치료 전의 색소상피 박리 높이, 치료 약제의 종류가 색소상피 박리의 완전 소실에 영향을 미친다고 주장하였다. 본 연구에서는 장액성 색소상피 박리가 호전된 치료군에서 유의한 시력 호전을 보이지 않았으며, 장액성 색소상피 박리가 호전되지 않은 치료군에서도 마찬가지로 유의한 시력 호전을 보이지 않았다. 이는 본 연구의 환자수가 상대적으로 적기 때문일 수도 있겠으나 장액성 색소상피 박리의 해부학적 호전이 반드시 시력 호전으로 이어지는

않는다는 앞선 연구 결과들에 부합한다고 볼 수도 있을 것이다. 이처럼 아직 혈관내피성장인자 항체 치료에 의한 색소상피박리의 소실이 시력의 호전에 영향이 있는지 여부에 대해서는 명확히 알려져 있지 않은 상태로 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

Hata et al¹⁵은 연령관련황반변성 환자군 중 맥락막 혈관과투과성이 있는 경우에 있어 라니비주맙 치료군보다 애플리버셉트 치료군에서 중심와 맥락막 두께가 유의하게 감소함을 보고하였고, 애플리버셉트가 라니비주맙보다 맥락막에 더 강력하게 작용함으로써 맥락막 신생혈관에 의한 삼출물의 흡수 및 장액성 색소상피 박리의 호전에 있어 효과가 더 우수한 것이라고 주장하였다. 그러나 애플리버셉트가 장액성 색소상피 박리를 호전시키는 명확한 기전은 아직 밝혀지지 않은 상태이다.

Cho et al¹⁴은 섬유혈관성 색소상피 박리에서는 광수용체와 브루크막 사이에 신생혈관막이 존재하여, 이것이 광수용체 하액의 소실에 기계적인 장애물로 작용하기 때문에 섬유혈관성 색소상피 박리보다 장액성 색소상피 박리가 치료에 반응이 좋다고 주장하였다. 하지만 본 연구에서는 애플리버셉트 치료군에서 장액성 색소상피 박리의 호전율이 섬유혈관성 색소상피 박리의 호전율보다 낮게 나타나 기존 연구와는 상반된 결과를 보여준다.

본 연구는 후향적 연구라는 점, 그리고 연구기간이 6개월로 짧은다는 것을 제한점으로 들 수 있겠다. 또한 방법에서 언급한 바와 같이 치료 시기가 다른 두 환자군을 대상으로 분석을 시행한 것 또한 본 연구의 제한점으로 들 수 있겠다. 추후 장기간의 추적관찰을 통해 평균시력의 변화, 해부학적 호전의 지속 여부의 비교가 필요할 것으로 생각되며, 빛간섭단층촬영 소견에서 더 세밀한 분석을 통해 시력과의 연관성에 대한 추가 연구가 의미 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol 2004;122:564-72.
- 2) Au Eong KG. Age-related macular degeneration: an emerging challenge for eye care and public health professionals in the Asia Pacific region. Ann Acad Med Singapore 2006;35:133-5.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Lommatzsch A, Heimes B, Gutfleisch M, et al. Serous pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: compar-

- ison of different treatments. Eye (Lond) 2009;23:2163-8.
- 6) Klettner A, Recber M, Roider J. Comparison of the efficacy of aflibercept, ranibizumab, and bevacizumab in an RPE/choroid organ culture. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014;252:1593-8.
 - 7) Cho H, Shah C, Weber M, Heier JS. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. Br J Ophthalmol 2013;97:1032-5.
 - 8) Bakall B, Folk JC, Boldt HC, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. Am J Ophthalmol 2013;156:15-22.e1.
 - 9) Patel KH, Chow CC, Rathod R, et al. Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to bevacizumab and ranibizumab. Eye (Lond) 2013;27:663-7.
 - 10) Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. Retina 2013;33:1605-12.
 - 11) Böhm SC, Bittner M, Howell JP, et al. Comparison of Eylea(R) with Lucentis(R) as first-line therapy in patients with treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration in real-life clinical practice: retrospective case-series analysis. BMC Ophthalmol 2015;15:109.
 - 12) Dirani A, Ambresin A, Marchionno L, et al. Factors influencing the treatment response of pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2015;160:732-8.e2.
 - 13) Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. Angiogenesis 2012;15:171-85.
 - 14) Cho HJ, Kim KM, Kim HS, et al. Response of pigment epithelial detachment to anti-vascular endothelial growth factor treatment in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2016;166:112-9.
 - 15) Hata M, Oishi A, Tsujikawa A, et al. Efficacy of intravitreal injection of aflibercept in neovascular age-related macular degeneration with or without choroidal vascular hyperpermeability. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:7874-80.

= 국문초록 =

신생혈관성 연령관련 황반변성 환자에서 애플리버셉트치료군과 라니비주맙치료군 간의 치료 효과 비교

목적: 신생혈관연령관련황반변성 환자에서 라니비주맙을 유리체강 내 주입한 경우와 애플리버셉트를 주입한 경우에서의 빛간섭단층 촬영 소견과 시력차이를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2008년 12월부터 2015년 4월까지 본원에서 항혈관내피세포성장인자 유리체강내주입술을 시행한 신생혈관연령관련황반변성 환자들을 대상으로 첫 치료 사용약제에 따라 라니비주맙 치료군(26명, 26안)과 애플리버셉트 치료군(23명, 23안)으로 나누어 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 애플리버셉트는 2014년 3월부터 2015년 4월까지, 라니비주맙은 2008년 12월부터 2015년 4월까지 치료 받은 환자들을 대상으로 하였다. 두 군 모두 3회 치료 후 1개월마다 3회 경과 관찰하였으며, 치료자의 판단에 따라 추가 치료를 시행하였다. 두 군 간 치료 전후 최대교정시력, 빛간섭단층촬영 소견 중 장액성 색소상피 박리, 섬유혈관성 색소상피박리, 전형적 맥락막신생혈관, 망막하액, 망막내액, 바깥망막층의 고밀도지역, 과반사점, 광수용체 내절/외절편의 길이, 외경계막의 길이, 중심와 두께를 비교하였다.

결과: 장액성 색소상피 박리는 애플리버셉트 치료군의 경우에는 치료 후 46%, 라니비주맙 치료군에서는 치료 후 33% 호전되었으며, 두 군 간 유의한 차이가 있었다($p=0.01$). 치료 전후의 시력 및 다른 빛간섭단층촬영 소견들은 두 군 간 유의한 차이는 없었다.

결론: 연령관련황반변성 환자에서 항혈관내피세포성장인자 유리체강내 주입술을 시행하는 경우 애플리버셉트를 주입하는 것이 라니비주맙을 주입하는 것보다 장액성 색소상피 박리의 해부학적 호전에 더 효과가 있었으나, 치료 후 최종 시력에는 유의한 차이가 없었고, 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

(대한안과학회지 2016;57(11):1738-1744)