

신생혈관 연령관련황반변성에서 항혈관내피세포성장인자 주입술 시행 후 시력 반응의 의의

Significance of Early Visual Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor in Age-related Macular Degeneration

송희준 · 양지호 · 김도균

Hee Jun Song, MD, Ji Ho Yang, MD, Do Gyun Kim, MD, PhD

명지병원 안과

Department of Ophthalmology, Myongji Hospital, Goyang, Korea

Purpose: To evaluate whether early visual acuity response at 4 weeks after the first intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injection or 4 weeks after the third injection in neovascular age-related macular degeneration (nAMD) is associated with 12-month follow-up outcome.

Methods: Thirty treatment-naïve patients (30 eyes) with nAMD, treated with intravitreal anti-VEGF, were retrospectively included. Initially, all patients were injected at least three times for three consecutive months and followed up with a *pro re nata* regimen for at least 12 months. The relationship between 4 weeks after the first and third anti-VEGF injections in visual acuity response was explored, including the mean change from baseline in best-corrected visual acuity (BCVA). The mean change in BCVA was classified into three groups according to visual improvement: <1, 1–<3, or ≥ 3 logMAR line(s) in BCVA. The associations among baseline characteristics (gender, age, duration of symptoms, initial BCVA, central macular thickness, and intraocular pressure) and visual acuity responses 4 weeks after the first and third anti-VEGF injections were also assessed.

Results: The proportions of eyes with <1, 1–<3, and ≥ 3-line(s) improvement at 4 weeks after the first injection were 6 eyes (20%), 7 eyes (23.3%), and 17 eyes (56.6%), respectively. The proportions of eyes with <1, 1–<3, and ≥ 3-line(s) improvement at 4 weeks after the third injection were 9 eyes (30%), 9 eyes (30%), and 12 eyes (40%), respectively. A BCVA response ≥ 3-lines improvement at 4 weeks after the third injection showed significant associations with ≥ 3-lines improvement and BCVA response at 12 months in multiple logistic and linear regression analyses ($p = 0.04$).

Conclusions: In this study, BCVA response ≥ 3-lines improvement at 4 weeks after the third injection showed a significant association with ≥ 3-lines improvement and BCVA response at 12 months.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(11):1030-1038

Keywords: Anti-vascular endothelial growth factor, Early response, Neovascular age-related macular degeneration, Visual response

■ Received: 2018. 7. 12. ■ Revised: 2018. 8. 10.

■ Accepted: 2018. 10. 22.

■ Address reprint requests to **Do Gyun Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Myongji Hospital, #55
Hwasu-ro 14beon-gil, Deokyang-gu, Goyang 10475, Korea
Tel: 82-31-810-6250, Fax: 82-31-810-0500
E-mail: Kimdk89@empas.com

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

연령관련황반변성은 실명을 유발하는 중요한 원인이 되는 질환으로, 미국에서는 175만 명 이상의 환자가 진단받았으며,¹ 노령의 아시아 인구에서도 시력저하와 실명의 중요한 원인으로 알려져 있다.² 진행된 연령관련황반변성의 경우, 흔히 시력의 감소 및 소실과 연관이 있고, 이는 종류에 따라 비신생혈관(비삼출성, 건성)과 신생혈관(삼출성, 습성)으로 나눈다. 맥락막신생혈관은 브루크막의 파열부위

를 통해 망막색소상피층 또는 이층으로 증식되어 자라면서 형성된다. 이러한 초기 혈관분지가 성숙하면서 점점 맥락막의 영양혈관의 몸통에서 갈라져 나오는 조직화된 혈관계로 발달하게 되고 섬유조직이 증식하게 된다. 이러한 과정을 통해 결국에는 섬유혈관상처가 발생하여 위쪽의 감각신경막 조직을 파괴하고 심각한 시력손상을 유발하게 된다. 국내에 보고된 연령관련황반변성의 유병률은 약 0.6% 정도로,³ 이 중에 습성은 0.48%, 건성은 0.12%로 습성이 건성에 비하여 4배가량 많았다. 이런 국내 결과는 최근 서구에서 발표된 것과 큰 차이가 없으나, 진행된 후기 황반변성의 경우 서구와 달리 습성형이 훨씬 많다는 것이 특징적이다. 노령 인구의 증가에 따라 더 증가할 것으로 예상되어 고령화 사회로 접어드는 우리나라에서는 그 중요도가 더욱 크다고 할 수 있다.

최근까지 신생혈관 연령관련황반변성의 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 애플리버셉트(Eylea®, Regeneron, Tarrytown, NY, USA and Bayer Health Care, Berlin, Germany)는 혈관 내피성장인자 수용체로 immunoglobulin G-1 (IgG)의 불변 부위(fragment cystallizable region)에 VEGF 수용체-1, VEGF 수용체-2의 도메인이 포함되도록 설계되었다.⁴

신생혈관 연령관련황반변성 환자에서 첫 유리체강 내 베바시주맵 주사치료가 보고된 이래 수많은 후향적 연구 및 전향적 연구에서 베바시주맵 주사치료가 신생혈관 연령관련황반변성에 효과가 있음이 보고되었다.⁵ 또한 혈관내피성장인자에 대한 인간화 단일 클론 항체로 항원결합분절(humanized IgG1 kappa recombinant monoclonal Ab fragment)만으로 구성된 라니비주맵 역시 삼출성 연령관련황반변성에 효과적이고 안전한 치료임이 보고되었다.^{6,7} 최근 연령관련황반변성의 치료로 자주 이용되고 있는 애플리버셉트도 신생혈관 연령관련황반변성에서 라니비주맵군과 유사한 치료 효과를 보이면서 치료를 위한 평균 주사 횟수를 줄일 수 있다는 보고가 되어 있다.⁸

최근 신생혈관 연령관련황반변성에서 유리체강 내 라니비주맵 혹은 베바시주맵 주입술 후 4주차 및 12주차에 측정된 최대교정시력과 치료 후 1년, 2년 시점의 시력예후를 비교한 연구에 따르면 12주차에 측정된 최대교정시력 반응으로 장기 시력예후를 예측할 수 있음을 보고하였다.⁹ 하지만 12주차에 보인 시력 반응의 정도와 장기시력의 변화 정도를 구체적으로 연관 지어 분석하지 못한 한계가 있으며, 국내의 신생혈관 연령관련황반변성 환자를 대상으로 유리

체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술 후 초기시력반응과 장기 예후 사이의 상관관계를 직접적으로 비교 분석한 연구는 아직까지 없었다. 본 연구에서는 신생혈관 연령관련황반변성 환자 30명을 대상으로 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술 1회 시행 후 1개월째 시력 반응의 정도와 3회 시행 후 시력 반응의 정도를 치료 시작 12개월 후의 시력과 비교하여 연관성 여부를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2015년 1월부터 2018년 1월까지 본원에서 신생혈관 연령관련황반변성으로 진단받고 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술을 시행하고 최초 주입술 후 1년 이상 경과관찰 및 추가적인 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술이 가능했던 환자 30명을 대상으로 의무기록 분석을 통하여 후향적 연구를 시행하였다. 본 연구는 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며 명지병원 임상연구윤리위원회(Institutional review board, IRB)의 승인을 얻었다.

경과관찰기간이 12개월 미만인 환자, 이전 다른 치료 경험이 있거나 경과관찰기간 중 다른 치료를 병행한 환자(국소레이저치료, 혹은 스테로이드주입술, 백내장수술을 제외한 유리체절제술 및 다른 안구 내 수술적 치료 경험이 있는 경우) 시력에 영향을 미칠 수 있는 추가적인 시신경 및 망막 질환을 가진 환자는 제외하였다. 초진 시력이 좋은 환자들의 경우 시력 호전 정도가 제한적으로 나타나게 되는 천장효과(ceiling effect)를 배제하기 위해 초진 시력이 Snellen 시력으로 20/40 초과인 경우 대상에서 제외하였다. 반대로, 초진 시력이 나쁜 환자들도 주사 후 시력 호전 정도가 과대평가될 수 있어서 초진 시력이 20/200 미만인 경우도 대상에서 제외하였다.

초진 시, 그리고 1개월 간격의 3회에 걸친 주사 후 1개월째 최대교정시력과 중심황반두께(central macular thickness)를 측정하였으며, 3회에 걸친 주사치료를 최초 선택하여 주입한 항혈관내피세포성장인자 약제의 변경 없이 시행되었다. 이후 12개월까지는 1개월 또는 2개월 간격으로 경과관찰을 시행하면서 술자의 판단에 따라 필요시(*pro re nata*) 최초 주입한 약제와 동일한 약제로 추가 주사하거나 다른 약제를 주사하는 치료법을 적용하였다. 각각의 주사 이후 1개월째에 최대교정시력과 중심황반두께를 측정하였다. 최대교정시력은 한천식 시력표를 이용하여 측정하였으며 통계 분석을 위하여 logMAR 시력(logarithm of the minimal angle of resolution, logMAR)으로 전환하였다. 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(RS-3000 advance, Nidek Co., Ltd., Gamagori,

Japan)을 바탕으로 자동화된 프로그램을 사용하여(Heidelberg eye, version 1.7.0.0; Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany) 중심와 주위 직경 1 mm 영역의 망막 두께를 측정하여 중심황반두께를 측정하였다. 형광안저혈관조영술(F-10 digital ophthalmoscope, Nidek Co., Ltd, Gamagori, Japan)을 바탕으로 형광 초기에 경계가 분명한 과형광이 나타나며, 중기, 후기로 가면서 과형광이 증가하여 후기에는 초기에 나타난 부위의 경계를 넘어서는 형광물질의 누출이 일어나는 경우를 맥락막신생혈관이 있는 것으로 판단하였다. 치료에 따른 시력 반응과 12개월째 성적 간의 연관성을 알아보기 위하여 초진 시력으로부터 1회 주사 후 1개월째 최대교정시력 변화가 logMAR 시력 1줄 미만 시력 상승군, 1줄 이상 3줄 미만 시력 상승군, 3줄 이상 시력 상승군으로 분류하였고, 3회 주사 완료 1개월 후 최대교정시력을 측정하여 초진 시력으로부터 logMAR 시력 1줄 미만 시력 상승군, 1줄 이상 3줄 미만 시력 상승군, 3줄 이상 시력 상승군으로 분류하였다.

초진 시, 그리고 1개월 간격으로 3회에 걸친 주사를 시행하였고 각 주사 시마다 최대교정 시력 및 중심황반두께를 측정하였다. 3회에 걸친 주사 치료 이후 12개월까지는 1개월에서 2개월 간격으로 빛간섭단층촬영 및 안저사진 촬영을 통한 경과관찰을 시행하면서 중심황반두께의 변화가 10% 내로 큰 변화를 보이지 않거나 logMAR 시력 3줄 이상의 시력 호전이 없는 경우에 최초 주입한 약제와 동일한 약제로 추가 주사하였다. 반면 중심황반두께가 10% 이상 증가하거나 망막하 출혈, 삼출물, 망막색소상피박리와 같이 신생혈관의 증가를 시사하는 소견이 관찰되는 경우 혹은 이로 인해 시력저하가 관찰되는 경우 다른 약제로 변경하여 주사하는 치료법을 적용하였다.

데이터의 통계 분석을 위해 SPSS ver. 18.0 (IBM, Corp., Armonk, NY, USA) 소프트웨어를 이용하였다. 초기시력 반응에 따라 나뉘어진 세 군 사이의 비교를 위해 one-way analysis of variance test 또는 Pearson's chi-squared test를 사용하였다. 사후 분석은 Tukey 방법을 이용하였다. 장기 시

력 예후에 영향을 미치는 인자 분석을 위해 logistic regression analysis와 linear regression analysis를 이용하였다. 모든 통계는 p -value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

대상 환자 30명의 평균 연령은 72.73 ± 6.0 세였고 남자가 18명(60%), 여자는 12명(40%)이었다. 주사 전 평균 최대교정시력(logMAR)은 0.56 ± 0.15 , 평균 중심황반두께는 $410.76 \pm 41.69 \mu\text{m}$ 였으며, 평균 증상발현기간은 1.93 ± 0.86 개월이었다. 대상 환자 30명에서 최초 선택된 항혈관내피세포성장인자 약제는 16명에서 라니비주맵(53.3%), 11명에서 애플리버셉트(36.7%), 3명에서 베바시주맵(10%)으로 분포되었으며 3회의 주사치료 이후 중심황반두께가 10% 이상 증가하거나 망막하 출혈, 삼출물, 망막색소상피박리와 같이 신생혈관의 증가를 시사하는 소견이 관찰되는 경우 다른 약제로 변경하였다. 최초 라니비주맵으로 치료받은 16명 중 4명에서 3회 치료 이후 애플리버셉트로 약제를 변경하였으며, 애플리버셉트로 치료받은 11명 중 4명에서 라니비주맵으로, 베바시주맵으로 치료받은 3명 중 2명에서 라니비주맵으로 약제를 변경하여 추가 주사치료를 진행하였다 (Table 1).

첫 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술 후 1개월째 1줄 미만의 시력 향상을 보인 군은 6명(20%), 1줄 이상 3줄 미만의 시력 향상을 보인 군은 7명(23.3%), 3줄 이상 시력 향상을 보인 군은 17명(56.6%)이었다. 첫 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술 후 1개월째 시력 반응에 따른 환자 분류군에서 연령, 성별, 증상발현기간, 초진 시 최대교정시력, 중심황반두께, 안압은 각 군 간의 차이를 보이지 않았다(Table 2).

세 번째 주사 후 1개월째 1줄 미만의 시력 향상을 보인 군은 9명(30%), 1줄 이상 3줄 미만의 시력 향상을 보인 군은 9명(30%), 3줄 이상 시력 향상을 보인 군은 12명(40%)

Table 1. Distribution of initial 3 consecutive intravitreal anti-VEGF injections, categorized by additional anti-VEGF injections

	Additional anti-VEGF injections			
	No	Ranibizumab	Aflibercept	Bevacizumab
Initial anti-VEGF injections				
Ranibizumab	16 (53.3)	12 (75)	4 (25)	0 (0)
Aflibercept	11 (36.7)	4 (36.4)	7 (63.6)	0 (0)
Becavizumab	3 (10.0)	2 (66.7)	0 (0)	1 (33.3)
Total	30 (100)	18 (60.0)	11 (36.7)	1 (3.3)

Values are presented as number (%).

VEGF = vascular endothelial growth factor.

이었다. 3회의 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술 후 1개월째 시력 반응에 따른 환자 분류군에서도 연령, 성별, 증상발현기간, 초진 시 최대교정시력, 중심황반두께, 안압은 각 군 간의 차이를 보이지 않았다(Table 3).

첫 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술 후 1개월째 최대교정시력과 치료 시작 1년 후의 최대교정시력 사이의 연관성은 Table 4의 상단 및 Fig. 1A에 나타내었다(Table 4, Fig. 1A). 첫 항혈관내피세포성장인자 주입술 후 1개월째 ≥ 3 줄 이상의 시력 향상을 보인 17안 중에서 9안(41.4%)에서 치료 시작 1년 시점에도 3줄 이상의 시력 향상을 유지하였으나, 17안 중 치료 시작 1년 시점에 1줄 미만의 시력 향상을 보인 눈은 5안(29.4%)으로 나타났다. 첫 항혈관내피세포성장인자 주입술 후 1개월째에 1줄 미만의 시력 향상을 보인 6안 중 3안(50%)이 치료 시작 1년 후에도 여전히 1줄 미만의 시력 향상을 보였으며, 2안(33.3%)은 치료 시작 1년 후 1줄에서 3줄 미만의 시력 향상을 보였고,

1안(16.6%)에서는 치료 시작 1년 후에 3줄 이상의 시력 호전을 보였다.

유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 3회 주입술 후 1개월째 최대교정시력과 치료 시작 1년 후의 최대교정시력 사이의 연관성은 Table 4의 하단 및 Fig. 1B에 나타내었다(Table 4, Fig. 1B). 3회의 항혈관내피세포성장인자 주입술 후 1개월째 ≥ 3 줄 이상의 시력 향상을 보인 12안 중에서 8안(66.6%)에서 치료 시작 1년 시점에도 3줄 이상의 시력 향상을 유지하였고, 2안(16.6%)은 치료 시작 1년 후 1줄에서 3줄 미만의 시력 향상을 보였으며, 치료 시작 1년 시점에 1줄 미만의 시력 향상을 보인 눈은 2안(16.6%)이었다. 3회의 항혈관내피세포성장인자 주입술 후 1개월째 1줄 미만의 시력 향상을 보인 9안 중 4안(44.4%)이 치료 시작 1년 후에도 여전히 1줄 미만의 시력 향상을 보였으며, 3안(33.3%)은 치료 시작 1년 후 1줄에서 3줄 미만의 시력 향상을 보였으며, 2안(22.2%)에서는 치료 시작 1년 후에 3줄 이

Table 2. Demographics and baseline characteristics of pooled study eyes, categorized by BCVA response at 1 month after the 1st anti-VEGF injection

	BCVA changes from baseline at 1 month after the first anti-VEGF injection			p-value
	<1 line improvement (n = 6)	1-<3 line improvement (n = 7)	≥ 3 line improvement (n = 17)	
Gender (male/female)	4/2	4/3	10/7	0.78*
Age (years)	68.50 \pm 8.31	72.85 \pm 5.84	74.17 \pm 4.79	0.14 [†]
Duration of symptom (months)	2.00 \pm 0.89	2.42 \pm 1.13	1.70 \pm 0.68	0.17 [†]
Baseline BCVA (logMAR)	0.56 \pm 0.16	0.56 \pm 0.13	0.57 \pm 0.16	0.61 ^{†*}
Baseline CMT (μ m)	387.11 \pm 52.93	407.35 \pm 42.34	422.10 \pm 33.42	0.35 [†]
IOP (mmHg)	12.72 \pm 3.43	13.21 \pm 1.62	12.94 \pm 2.15	0.47 [†]

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

BCVA = best-corrected visual acuity; VEGF = vascular endothelial growth factor; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; CMT = central macular thickness; IOP = intraocular pressure.

*Pearson's chi-square test; [†]One way analysis of variance (ANOVA) test; [†]Post-hoc test (Tukey method) between group comparison. <1 line improvement vs. ≥ 3 lines improvement, $p = 0.98$. 1-<3 line improvement vs. ≥ 3 lines improvement, $p = 0.98$.

Table 3. Demographics and baseline characteristics of pooled study eyes, categorized by BCVA response at 1 month after the 3rd anti-VEGF injection

	BCVA changes from baseline at 1 month after the third anti-VEGF injection			p-value
	<1 line improvement (n = 9)	1-<3 line improvement (n = 9)	≥ 3 line improvement (n = 12)	
Gender (male/female)	5/3	6/3	7/6	0.16*
Age (years)	74.11 \pm 5.75	73.00 \pm 6.24	71.50 \pm 6.38	0.73 [†]
Duration of symptom (months)	1.55 \pm 0.52	1.88 \pm 0.92	2.16 \pm 0.93	0.29 [†]
Baseline BCVA (logMAR)	0.34 \pm 0.08	0.51 \pm 0.07	0.63 \pm 0.06	0.11 ^{†*}
Baseline CMT (μ m)	418.11 \pm 25.47	415.00 \pm 41.48	402.08 \pm 52.14	0.35 [†]
IOP (mmHg)	13.21 \pm 3.33	12.43 \pm 1.42	12.92 \pm 2.22	0.53 [†]

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

BCVA = best-corrected visual acuity; VEGF = vascular endothelial growth factor; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; CMT = central macular thickness; IOP = intraocular pressure.

*Pearson's chi-square test; [†]One way analysis of variance (ANOVA) test; [†]Post-hoc test (Tukey method) between group comparison. <1 line improvement vs. ≥ 3 lines improvement, $p = 0.45$. 1-<3 line improvement vs. ≥ 3 lines improvement, $p = 0.98$.

상의 시력 호전을 보였으며, 이에 해당하는 2안은 최초 라비주맙 3회 주입 후 시력개선 효과가 크지 않아 애플리버셉트로 변경 후 3회의 주사 치료 후 시력 호전이 된 경우였다.

경과관찰기간 중 시행한 총 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주사 횟수는 세 번째 주사 후 1개월째 1줄 미만의 시력 향상을 보인 군에서 6.30 ± 0.94 회, 1줄 이상 3줄 미만의 시력 향상을 보인 군에서 6.11 ± 1.05 회, 3줄 이상의 시력 향상을 보인 군에서 6.54 ± 0.82 회로 세 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.58$). 단변량 로지스틱 회귀 분석을 통해 12개월째 3줄 이상의 시력 상승과 연관이 있는 인자를 알아보았다. 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 1회 주입술 후 1개월째 3줄 이상 시력 향상이 있는 경우는 12개월째 3줄 이상의 시력상승과 연관을 보이지 않았다

($p=0.50$). 반면, 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 3회 주입술 후 1개월째 3줄 이상 시력 향상이 있는 경우가 12개월째 3줄 이상의 시력상승과 통계적으로 유의미한 연관성을 보였다($p=0.04$). 기타 연령($p=0.72$), 성별($p=0.45$), 초진 시 시력($p=0.62$), 초진 시 중심황반두께($p=0.43$), 총 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주사 횟수($p=0.24$), 증상발현기간($p=0.24$)에서는 의미 있는 연관성이 보이지 않았다. 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 1회 주입술 후 1개월째 3줄 이상 시력 향상이 있는 경우와 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 3회 주입술 후 1개월째 3줄 이상 시력 향상이 있는 경우의 두 변수로 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였을 때에는 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 3회 주입술 후 1개월째 3줄 이상 시력 향상이 있는 경우($p=0.02$)만이 12개월째 3줄 이상 시력 상승 여부에 영향

Table 4. Association of visual acuity response at 1 month after 1st anti-VEGF injection or at 1 month after 3rd anti-VEGF injection with visual acuity response at year 1

Visual acuity change	No.	Visual acuity change from baseline at year 1		
		<1 line improvement	1-<3 line improvement	≥3 line improvement
From baseline at 1 month after 1st anti-VEGF injection				
<1 line improvement	6	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.6)
1-<3 line improvement	7	2 (28.5)	4 (57.1)	1 (14.2)
≥3 line improvement	17	5 (29.4)	5 (29.4)	7 (41.1)
Total	30	10 (33.3)	11 (36.6)	9 (30.0)
From baseline at 1 month after 3rd anti-VEGF injection				
<1 line improvement	9	4 (44.4)	3 (33.3)	2 (22.2)
1-<3 line improvement	9	4 (44.4)	4 (44.4)	1 (11.1)
≥3 line improvement	12	2 (16.6)	2 (16.6)	8 (66.6)
Total	30	10 (33.3)	9 (30)	11 (36.6)

Values are presented as number (%).

VEGF = vascular endothelial growth factor.

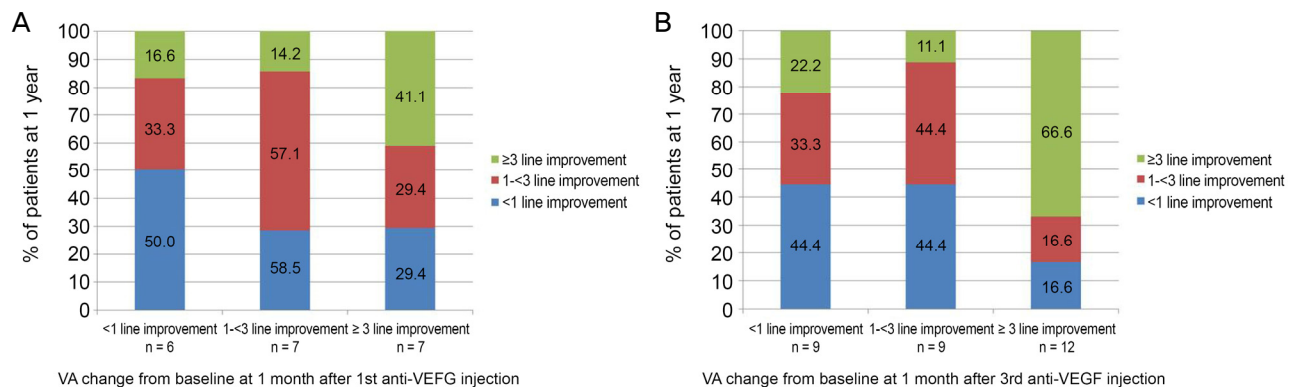


Figure 1. The visual acuity (VA) response category (≥3 line improvement, 1-<3 line improvement, <1 line improvement) at year 1 by the early VA response category at 1 month after 1st anti-VEGF injection or at 1 month after 3rd anti-VEGF injection. VA response category at 1 year by VA response at 1 month after 1st anti-VEGF injection (A), and VA response category at 1 year by VA response at 1 month after 3rd anti-VEGF injection (B). VEGF = vascular endothelial growth factor.

을 미치는 변수로 나타났다(Table 5). 단변량 선형 회귀 분석을 통해 12개월째 시력 향상의 정도에 영향을 미치는 인자를 알아보았을 때에도 로지스틱 회귀 분석과 마찬가지로 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 3회 주입술 후 1개월째 3줄 이상 시력 향상이 있는 경우만이 12개월째 3줄 이상의 시력 향상에 영향을 미치는 유의한 변수로 나타났으며, 다변량 선형 회귀 분석에서도 같은 결과를 보여주었다($p=0.01$, univariate linear regression; $p=0.02$, multivariate linear regression) (Table 6).

고 찰

초기 시력 반응과 장기 예후 사이의 상관관계 분석은 두 가지 의미에서 중요하다고 할 수 있다. 첫째, 일반적으로 신생혈관 연령관련황반변성 환자들에게 치료 방법으로는 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술 치료가 이루

어지는데 환자에게 장기 주사치료 시의 기대치를 조정할 수 있다는 점이다. 둘째, 만약 치료 효과가 없다면 치료방법의 변경을 고려해야 하는지에 대한 힌트를 제공할 수 있다는 점이다. Sagiv et al¹⁰은 신생혈관 연령관련황반변성으로 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술을 시행한 67안의 장기시력 예후에 미치는 요인에 대한 연구에서 신생혈관 연령관련황반변성으로 진단된 이후 치료받을 당시 초기시력이 좋을수록 장기시력 예후가 좋다고 보고하여 조기진단의 중요성을 밝힌 바 있다. 하지만 일반적으로 신생혈관 연령관련황반변성 환자들은 조기에 발견되는 경우가 많지 않아 진단 시 초기시력이 너무 좋거나 나쁘지 않은 일반적인 경우에 대한 연구가 필요하다고 할 수 있다.

치료 예후를 예측하는 것은 치료 계획을 세우고 질병의 특성을 이해하는 데 중요한 역할을 한다. 앞서 신생혈관 연령관련황반변성환자에서 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술에 대한 시력 예후를 예측할 수 있는 인자들에

Table 5. Logistic regression analysis of 3 lines or more visual improvement at 12 months

	Logistic regression of ≥ 3 lines improvement in BCVA at 12 months			
	Univariate		Multivariate	
	Odds ratio	p -value*	Odds ratio	p -value†
Age (years)	0.05	0.72		
Male:Female	2.22	0.45		
Baseline BCVA (logMAR)	0.15	0.62		
Baseline CMT (μ m)	0.99	0.43		
BCVA change ≥ 3 lines at 1 month after first anti-VEGF injection	12.29	0.50	19.26	0.13
BCVA change ≥ 3 lines at 1 month after third anti-VEGF injection	886.54	0.04	25.66	0.02
Cumulative number of anti-VEGF injection	2.00	0.24		
Symptom duration	0.53	0.24		

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; CMT = central macular thickness; VEGF = vascular endothelial growth factor.

*Univariate logistic regression; †Multivariate logistic regression.

Table 6. Linear regression analysis of changes from baseline in BCVA at 12 months

	Linear regression of BCVA response at 12 months			
	Univariate		Multivariate	
	Estimate*	p -value†	Estimate*	p -value‡
Age (years)	-0.06	0.75	0.03	0.18
Male:Female	-0.23	0.21	-0.13	0.48
Baseline BCVA (logMAR)	0.33	0.07	0.12	0.57
Baseline CMT (μ m)	-0.97	0.60	0.01	0.84
BCVA change ≥ 3 lines at 1 month after first anti-VEGF injection	0.20	0.27	0.08	0.66
BCVA change ≥ 3 lines at 1 month after third anti-VEGF injection	0.58	0.01	0.52	0.02
Cumulative number of anti-VEGF injection	0.11	0.54	0.04	0.80
Symptom duration	0.14	0.44	-0.09	0.61

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; CMT = central macular thickness; VEGF = vascular endothelial growth factor.

* β -coefficient; †Univariate logistic regression; ‡Multivariate linear regression.

관한 연구들이 있었고, 연령, 발현기간, 초진 시 최대교정시력, 유전적인 다형성(genetic polymorphism), 망막외경계층(external limiting membrane)의 연속성여부, 황반두께(foveal retinal thickness), 맥락막두께(baseline choroidal thickness) 등이 시력 예후 예측 인자로서 활용될 수 있는 가능성을 보여주었다.¹¹⁻¹⁴ 하지만 이전의 연구들은 다양한 인자들 중 장기시력 예후를 예측할 수 있는 지표간 비교를 위한 분석을 하지 못한 한계가 있다. 본 연구는 신생혈관 연령관련황반변성 환자에서 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술에 대한 초기 시력 반응에 따른 12개월 후 비교적 장기 예후와의 연관성을 분석한 첫 국내 임상 연구라는 점에서 의미가 있다. 그리고 실제 임상에서 주사치료 시 쉽게 장기 시력 결과를 예측할 수 있는 새로운 예후인자를 제시했다는 점에서 의의를 둘 수 있다.

본 연구에서는 신생혈관 연령관련황반변성 환자에게 흔히 사용되는 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주사 1회 시행 후 1개월째 시력 반응의 정도와 3회 시행 후 시력 반응의 정도를 치료 시작 12개월 후의 시력과 비교하여 장기 치료 예후와의 상관관계를 알아보았다. 3회의 주사 치료 후 1개월 뒤 측정된 최대교정시력이 1회 주사 치료 후 1개월 후의 시력변화와 비교하여 보았을 때 치료 시작 후 12개월째의 장기 시력예후와 더 높은 상관관계를 가지는 것으로 나타났으며, 특히 3회 주사 1개월 후 최대교정시력이 3줄 이상을 보인 환자들의 경우 치료 시작 후 1년 후 3줄 이상의 시력 호전과 통계적으로 유의한 결과를 보이는 것으로 나타났다.

Gasparini et al¹⁵은 베바시주맵이나 라니비주맵에 반응이 약화된 25명의 환자를 대상으로 다른 항혈관내피세포성장인자를 투여하였을 때 81%에서 망막하액의 감소를 보였고 보고하여 베바시주맵이나 라니비주맵에 반응하지 않는 환자들에 애플리버셉트 투여하는 경우 해부학적 호전을 기대할 수 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 3회의 항혈관내피세포성장인자 주입술 후 1개월째 1줄 미만의 시력 향상을 보인 9안 중 4안(44.4%)이 치료 시작 1년 후에도 여전히 1줄 미만의 시력 향상을 보였으며, 3안(33.3%)은 치료 시작 1년 후 1줄에서 3줄 미만의 시력 향상을 보였으며, 2안(22.2%)에서는 치료 시작 1년 후에 3줄 이상의 시력 호전을 보였으며, 이에 해당하는 2안은 최초 라니비주맵 3회 주입 후 시력개선 효과가 크지 않아 애플리버셉트로 변경 후 3회의 주사치료 후 시력 호전이 된 경우로 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술 후 시력 호전이 없는 경우 다른 약제로 변경하는 것도 주사치료의 장기시력예후에 도움이 될 수 있다고 생각된다. 이러한 결과는 라니비주맵 혹은 베바시주맵을 유리체강 내 주입술 이후 치료에 반응하

지 않는 신생혈관 연령관련황반변성환자에서 라니비주맵에서 베바시주맵으로 또는 베바시주맵에서 라니비주맵으로 치료약을 변경하는 경우 유의한 효과가 있다는 Ehlken et al¹⁶의 연구 결과와 일치한다.

하지만 본 연구에는 몇 가지 한계점이 있다. 비교적 적은 수의 집단을 대상으로 후향적인 방법으로 연구가 이루어졌고, 관찰기간이 12개월로 길지 않았으며, 단일 주사 후 필요 시 주사하는 치료법을 적용하여 초기 치료반응 시기를 평가하는 데 어려움이 있었다. 또한 방수 내 사이토카인 분석과 항혈관내피세포성장인자의 다형성을 포함한 유전자 검사 및 맥락막신생혈관 병변 크기 등을 측정하지 못해 초기 반응 차이에 대한 원인 분석이 부족했다는 아쉬움이 있다. 또한 적은 표본으로 인해 각 항혈관내피세포성장인자 약제별의 효과를 구분하여 분석하지 못한 점도 한계로 지적될 수 있다. 한편, 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술과 함께 복합치료로 많이 시행되고 있는 광역학치료¹⁷를 최초 3회 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술 후 시력 호전이 없었던 환자들에 대한 치료 방법으로 적용하지 못해 광역학치료를 병합하여 치료하였을 경우 장기시력예후를 평가하지 못한 점은 한계점이라고 생각된다. 다만, DENALI, MONT BLANC 연구^{18,19}에서 병합치료가 라니비주맵 단독 주사치료에 비해서 큰 이점이 없다고 보고한 바 있었으나, 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술 혹은 유리체강 내 스테로이드 주입술에 반응하지 않는 경우 병합치료로도 고려될 수 있다는 연구도 있다.^{20,21}

결론적으로 신생혈관 연령관련황반변성 환자에서 항혈관내피세포성장인자 유리체강 내 주입술 후 12개월째 3줄 이상의 시력 호전 여부는 유리체강 내 주입술 1회 시행 후 1개월째의 최대교정시력보다 3회 시행 후 1개월째의 3줄 이상의 시력 호전 여부가 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 따라서 최초 항혈관내피세포성장인자 유리체강 내 주입술 후 장기시력예후는 3회 시행 후 1개월째의 시력 호전 여부로 판단하는 것이 더 적절한 것으로 보인다. 다만 초기 3회의 라니비주맵 유리체강 내 주입술 이후 12개월째 1줄 미만의 시력 호전을 보였던 환자들에 대해서 이후 애플리버셉트로 약제 변경 후 최초 항혈관내피세포성장인자 유리체강 내 주입술 후 12개월째의 최대교정시력이 3줄 이상 개선된 경우에서 볼 수 있듯이 주사치료 후 초기시력 반응이 좋지 않은 환자에 대해서는 치료약제 변경 혹은 병합치료를 고려해 볼 수 있을 것으로 보이며, 치료 프로토콜에 대해 추가적인 전향적 다기관 연구들이 필요할 것을 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 SJ, Lee JH, Woo SJ, et al. Age-related macular degeneration: prevalence and risk factors from Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 through 2011. *Ophthalmology* 2014;121:1756-65.
- 4) Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11393-8.
- 5) Brechner RJ, Rosenfeld PI, Babish JD, et al. Pharmacotherapy for neovascular age-related macular degeneration: an analysis of the 100% 2008 medicare fee-for-service part B claims file. *Am J Ophthalmol* 2011;151:887-95.e1.
- 6) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
- 7) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
- 8) Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
- 9) Ying GS, Maguire MG, Daniel E, et al. Association of baseline characteristics and early vision response with 2-year vision outcomes in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology* 2015;122:2523-31.e1.
- 10) Sagiv O, Zloto O, Moroz I, Moisseiev J. Different clinical courses on long-term follow-up of age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmologica* 2017;238:217-25.
- 11) Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1232-41.
- 12) Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration: updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1200-9.
- 13) Zhang X, Lai TYY. Baseline predictors of visual acuity outcome in patients with wet age-related macular degeneration. *Biomed Res Int* 2018;2018:9640131.
- 14) Lee HW, Kim HC. Correlation between visual outcomes and pre-treatment factors including hyperreflective foci in neovascular age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1188-94.
- 15) Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, et al. Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2012;96:14-20.
- 16) Ehlken C, Jungmann S, Böhlinger D, et al. Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD. *Eye (Lond)* 2014;28:538-45.
- 17) Kaiser PK; Registry of Visudyne AMD Therapy Writing Committee, Boyer DS, et al. Verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:747-55.
- 18) Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. *Ophthalmology* 2012;119:1001-10.
- 19) Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology* 2012;119:992-1000.
- 20) Michels S, Hansmann F, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U. Influence of treatment parameters on selectivity of verteporfin therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:371-6.
- 21) Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A, et al. Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:486-94.

= 국문초록 =

신생혈관 연령관련황반변성에서 항혈관내피세포성장인자 주입술 시행 후 시력 반응의 의의

목적: 신생혈관 연령관련황반변성 환자에서 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술 1회 시행 후 1개월째 시력 반응의 정도 및 3회 시행 후 1개월째 시력 반응의 정도와 치료 시작 12개월 후의 시력과의 상관관계를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 신생혈관 연령관련황반변성으로 진단받은 환자들 중 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술로 치료하면서 12개월 이상 경과관찰이 가능했던 환자 30명의 의무기록을 분석하였다. 유리체강 내 주입술 1회 시행 후 1개월째 최대교정시력을 측정하였고 3회 주입술 후 1개월째 최대교정시력을 측정하여 상승 정도(<1, 1<3, ≥3줄; logMAR)에 따른 치료 시작 후 12개월째 최대교정시력과 비교하였다.

결과: 첫 주사 후 1개월째 1줄 미만의 시력 향상을 보인 군은 6안(20%), 1줄 이상 3줄 미만의 시력 향상을 보인 군은 7안(23.3%), 3줄 이상 시력 향상을 보인 군은 17안(56.6%)이었다. 세 번째 주사 후 1개월째 1줄 미만의 시력 향상을 보인 군은 9안(30%), 1줄 이상 3줄 미만의 시력 향상을 보인 군은 9안(30%), 3줄 이상의 시력 향상을 보인 군은 12안(40%)이었다. 로지스틱 회귀 분석 및 선형회귀분석에서 3회 주입술 후 1개월째의 3줄 이상의 시력 향상은 치료 시작 12개월 후의 3줄 이상의 시력상승과 유의한 상관관계를 보였다 ($p=0.04$).

결론: 신생혈관 연령관련황반변성 환자에서 유리체강 내 주입술 3회 시행 후 1개월째 3줄 이상의 시력 향상 여부는 치료 시작 12개월 후의 3줄 이상의 시력예후와 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다.

〈대한안과학회지 2018;59(11):1030-1038〉

송희준 / Hee Jun Song

명지병원 안과
Department of Ophthalmology,
Myongji Hospital

