

망막혈관종성증식에 동반된 망막색소상피파열에서 항혈관내피세포성장인자 주입술의 임상결과

Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Retinal Pigment Epithelial Tear in Retinal Angiomatous Proliferation

황현지¹ · 장영석² · 김종우¹ · 이태곤¹ · 김철구¹ · 조성원¹ · 이동원¹ · 한정일¹ · 김재휘¹

Hyun Ji Hwang, MD¹, Young Suk Chang, MD², Jong Woo Kim, MD¹, Tae Gon Lee, MD¹, Chul Gu Kim, MD¹,
Sung Won Cho, MD¹, Dong Won Lee, MD¹, Jung Il Han, MD¹, Jae Hui Kim, MD¹

건양대학교 의과대학 김안과병원 안과학교실¹, 건양대학교 의과대학 안과학교실²

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

Department of Ophthalmology, Konyang University College of Medicine², Daejeon, Korea

Purpose: To evaluate the treatment outcomes of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy for retinal pigment epithelial (RPE) tear in retinal angiomatous proliferation (RAP).

Methods: In the present study we retrospectively analyzed the medical records of 14 patients (14 eyes) diagnosed with RPE tear secondary to RAP treated with intravitreal anti-VEGF. Best-corrected visual acuity (BCVA) when the RPE tear developed was compared with BCVA at 6 months and at the final follow-up.

Results: The mean age of the study patients was 75.1 ± 7.0 years and the mean follow-up period was 23.7 ± 13.7 months. During the follow-up period, patients were treated with a mean of 2.8 ± 1.3 intravitreal anti-VEGF injections. The mean logarithm of minimal angle of resolution BCVA when the RPE tear developed, at 6 months and at the final follow-up was 1.25 ± 0.44 , 1.44 ± 0.56 , and 1.65 ± 0.39 , respectively. The BCVA at 6 months was not different from the baseline value ($p = 0.258$), whereas the BCVA at the final follow-up was significantly worse than the baseline value ($p = 0.002$).

Conclusions: The prognosis of RPE tear in RAP is poor despite anti-VEGF therapy. This result suggests further investigations regarding the prevention of RPE tear or more effective treatment method for this condition are necessary.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(1):71-79

Key Words: Age-related macular degeneration, Anti-vascular endothelial growth factor, Retinal angiomatous proliferation, Retinal pigment epithelial tear

삼출황반변성은 적절히 치료하지 않는 경우 실명에 이를 수 있는 심각한 질환이다.¹ 유리체강내 항혈관내피세포성

장인자 주입술이 도입되면서 삼출황반변성을 보다 효과적으로 치료할 수 있게 되었는데,^{2,3} 적절한 치료를 지속적으로 시행하는 경우 7년 후에도 약 43%의 환자들이 진단 당 시에 비해 시력이 호전되거나 유지될 수 있는 것으로 나타났다.⁴ 망막혈관종성증식은 망막-망막 혹은 망막-맥락막 혈관의 문합을 특징으로 하는 삼출성연령관련황반변성의 한 형태로^{5,6} 국내 환자를 대상으로 한 연구에서 전체 황반변성의 약 6.2%를 차지하는 것으로 나타났다.⁷ 전형적인 삼출황반변성과 비교하였을 때, 망막혈관종성증식으로 진단된 환

■ Received: 2015. 5. 15. ■ Revised: 2015. 7. 13.

■ Accepted: 2015. 12. 12.

■ Address reprint requests to Jae Hui Kim, MD

Department of Ophthalmology, Kim's Eye Hospital, #136

Yeongsin-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07301, Korea

Tel: 82-2-2671-7665, Fax: 82-2-2671-6359

E-mail: kjh7997@daum.net

자는 비교적 나이가 많고 맥락막이 더 얇으며,⁸ 드루젠이나 거짓드루젠과 같은 망막의 연령관련 변성 소견이 더 높은 빈도로 나타나는 것으로 알려져 있다.^{8,9} 항혈관내피세포성장인자 요법이 망막혈관중성증식의 치료에 효과적인 것으로 나타났으나^{10,11} 치료 기간이 길어지는 경우 지도모양위축 등의 발생에 의해 시력 예후가 좋지 않을 수 있다.¹²

망막색소상피파열은 삼출황반변성 환자에서 드물지 않게 발생하는 현상이다. 기존의 연구에 따르면 망막색소상피파열이 발생한 경우에도 지속적인 항혈관내피세포성장인자 치료를 통해 단기적으로 시력을 유지하거나 일부 회복시킬 수 있는 것으로 나타났으나¹³ 장기 시력 결과는 좋지 않았다.^{14,15} 망막혈관중성증식에 동반된 망막색소상피파열을 항혈관내피세포성장인자 요법으로 치료한 임상 결과에 대해서는 아직 충분한 연구가 이루어지지 않았다.¹⁶

본 연구에서는 망막혈관중성증식에 동반된 망막색소상피파열 환자를 대상으로 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술의 효과를 알아보고자 한다. 또한 치료 결과를 예측할 수 있는 인자들에 대해 분석해 보고자 한다.

대상과 방법

2010년 1월부터 2014년 5월까지 망막혈관중성증식에 동반된 망막색소상피파열로 진단 받은 후 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술을 시행 받은 환자들 중 6개월 이상 추적관찰이 가능했던 환자를 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 최대교정시력을 측정하고, 세극등을 이용한 안저검사, 형광안저혈관조영 및 인도시아닌그린 혈관조영술(HRA-2; Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany)을 시행하였으며, 스펙트럼 도메인 빛간섭단층촬영(Spectral OCT/SLO[®], OTI Ophthalmic Technologies Inc., Toronto, Canada)을 시행하였다. 삼출성황반변성이 진행된 경우 망막-맥락막문합이 나타날 수 있는 것으로 알려져 있다.¹⁷ 따라서 황반중심에 지도모양 위축이나 원반형 반흔이 관찰되는 경우 또는 증상 발생 후 6개월 이상 경과한 경우 연구에서 제외하였다. 증식당뇨망막병증, 망막혈관폐쇄, 황반원공, 망막전막 등 황반미세구조와 시기능에 영향을 미칠 수 있는 기타 유리체망막 질환이 동반된 경우에는 연구에서 제외하였다. 이전에 유리체망막 수술을 시행 받은 경우 역시 연구에서 제외하였다. 양안에 망막혈관중성증식이 발생한 경우 먼저 증상이 발생한 안만 연구에 포함하였다.

인도시아닌그린 혈관조영술 결과는 2명의 전문의가 함께 판독하였으며, Yannuzzi et al⁵이 보고한 특징적인 망막-망막 혹은 망막-맥락막 문합이 발견되는 경우 망막혈관중성증식으로 진단하였다. Sarraf et al¹⁸이 제안한 방식을 이용

하여 다음과 같이 망막색소상피파열을 4단계로 분류하였다(1단계: 최대 직경 < 200 μ m, 2단계: >200 μ m < 1유두직경, 3단계: > 1유두직경이면서 중심와를 침범하지 않은 경우, 4단계: > 1유두직경이면서 중심와를 침범한 경우).

유리체강내주입술은 외래 수술실에서 시행되었고, 시술 전 0.5% proparacaine (Alcaine[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 점안한 뒤 1.25% 혹은 5% povidone iodine을 시술할 눈에 점안하고 속눈썹을 포함하여 눈 주위를 닦았다. 개검기를 끼우고 생리식염수로 충분히 세척한 뒤 주사기의 바늘 끝이 눈꺼풀 가장자리나 속눈썹에 닿지 않도록 주의하면서 각막 윤부에서 3.0 mm 혹은 3.5 mm 하측 사분면 혹은 상측 사분면에 30게이지 일회용 바늘을 이용하여 0.05 mL의 ranibizumab (Lucentis[®], Genentech, San Francisco, CA, USA) 혹은 bevacizumab (Avastin[®], Genentech, San Francisco, CA, USA)을 주사하였다.

주사 후 환자 상태에 따라 1-4개월 간격으로 추적관찰을 진행하였으며, 망막하액/망막내액의 소실과 이로 인한 추가적인 시력 손상의 방지를 목표로 추가 치료를 시행하였다. 빛간섭단층촬영영상 이전 주사 치료에도 불구하고 망막하액 혹은 망막내액이 완전히 소실되지 않았거나 경과관찰 중 망막하액 혹은 망막내액이 재발하면서 시력이 저하되는 경우 추가 주사를 시행하였다. 시력의 저하를 유발하지 않는 정도의 망막하액/망막내액이 재발하는 경우 추가 주사 없이 관찰하였으며, 시력의 변동 여부와 관련 없이 망막하액/망막내액이 없는 경우에도 추가 주사를 하지 않고 관찰하였다. 경과관찰 중 심한 망막하 섬유화 혹은 반흔 형성이 관찰되는 경우 역시 추가 주사를 시행하지 않았다. 망막색소상피 파열의 발생과 함께 시력이 0.05 이하로 심하게 악화되었으며, 이후 주사 치료에도 불구하고 시력의 호전이 없는 경우 환자와 충분히 상의한 후 주사 치료 중단 여부를 결정하였다.

망막색소상피파열이 발생하였을 때, 발생 후 6개월 및 최종 추적관찰 시의 시력을 서로 비교하였다. 망막혈관중성증식에 대한 치료 도중 망막색소상피파열이 발생한 경우 망막색소상피파열 발생 직전의 시력과 파열 후 시력을 추가적으로 서로 비교하였다. 최대교정시력은 통계분석을 위해 logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) 값으로 변환하였고, 안전수치는 20/2,000의 시력으로 변환하였다.¹⁹ 최종 시력을 예측할 수 있는 예후 인자를 알아보기 위해 나이, 진단 당시부터 망막색소상피파열이 발생하기까지의 기간, 망막색소상피파열 후의 추적관찰 기간, 망막색소상피파열 후 시행된 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술의 횟수, 망막색소상피파열이 발생하였을 때의 최대교정시력을 관련 인자로 지정하고 마지막 추적관찰 시

의 최대교정시력과의 연관관계를 분석하였다.

통계 분석에는 SPSS 프로그램(SPSS ver. 12.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. Repeated Measures Analysis of Variances (ANOVA) 분석 방법을 이용하여 서로 다른 세 시점에 측정된 값을 비교하였으며, 서로 다른 두 시점의 값 비교는 Wilcoxon signed ranks test를 이용하였으며, 서로 다른 두 군 간의 차이는 Mann Whitney U-test를 이용하였다. 인자들 사이의 연관관계에 대한 분석에는 Pearson correlation analysis를 이용하였다. 0.05 미만의 p 값을 통계적으로 유의한 값으로 정의하였다.

결 과

전체 14안(14명)을 대상으로 분석을 시행하였다. 남자는 3명(21.4%), 여자는 11명(78.6%)이었으며, 평균 연령은 75.1 ± 7.0 세였다(Table 1). 망막색소상피파열이 중심와를 침범한 경우는 4안(28.6%), 침범하지 않은 경우는 10안(71.4%)이었다. Sarraf et al¹⁸에 따른 분류 결과 2단계는 1안(7.1%), 3단계는 9안(64.3%), 4단계는 4안(28.6%)으로 분류되었으며, 1단계에 속한 안은 없었다. 5안은 망막혈관종성증식 진단 당시 망막색소상피파열이 발견되었으며(Fig. 1), 나머지 9안은 망막혈관종성증식을 치료하는 과정에서 망막색소상피파열이 발생한 경우였다(Fig. 2). 평균 추적관찰 기간은 망막색소상피파열이 진단된 후 23.7 ± 13.7 개월이었

으며, 연구에 포함된 모든 환자는 망막색소상피파열이 발생 후 1회 이상의 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술을 시행 받았는데, 추적관찰 기간 중 평균 2.8 ± 1.3 회의 주입술(ranibizumab 1.8 ± 1.7 회, bevacizumab 0.9 ± 0.9 회)을 시행하였다. 망막색소상피파열의 발생과 함께 시력이 0.05 이하로 심하게 손상된 환자들 중 추가 주사에도 불구하고 시력의 호전이 없거나 지속적으로 악화된 3안의 경우 환자와 상의하여 주사 치료를 중단하였으며, 나머지 환자들 경우 위에 기술된 추가 주사 지침에 따라 치료를 시행하였다.

전체 14안에서 망막색소상피파열 발생 당시의 평균 시력은 1.25 ± 0.44 였으며, 6개월 및 최종 추적관찰 시의 평균 최대교정시력은 각각 1.44 ± 0.56 , 1.65 ± 0.39 로 측정되었다(Fig. 3A). 6개월의 시력은 발생 당시의 시력과 유의한 차이가 없었으나($p=0.258$) 최종 추적관찰 시의 시력은 발생 당시의 시력에 비해 유의하게 악화된 결과를 보였다($p=0.002$). 망막색소상피파열 발생 당시에 비해 6개월에 logMAR 시력이 0.2 이상 호전된 안은 1안(7.1%)이었으며, 6안(42.9%)에서 0.2 이상의 시력 악화가 나타났다. 나머지 6안(42.9%)의 경우 비교적 안정적인 시력을 보였다. 최종 추적관찰 시 logMAR 시력이 0.2 이상 호전된 안은 없었으며, 11안(78.6%)에서 0.2 이상의 시력 악화가 나타났다. 나머지 3안(21.4%)의 경우 비교적 안정적인 시력을 보였다.

망막혈관종성증식을 치료하는 과정에서 망막색소상피파열이 발생한 9안의 경우 망막색소상피파열은 망막혈관종성증식 진단 후 평균 19.9 ± 15.9 개월에 발생하였으며, 파열 발생 전까지 평균 5.6 ± 1.7 회의 항혈관내피세포성장인자 주입술을 시행 받았다. 마지막 항혈관내피세포성장인자 주입술 후 평균 2.6 ± 2.1 개월에 망막색소상피파열이 발생하였는데, 파열 발생 후 23.4 ± 15.3 개월간 추적관찰하였다. 파열이 발생하기 평균 1.9 ± 1.3 개월 전에 측정된 평균 최대교정시력은 0.66 ± 0.29 였으며, 파열이 발생했을 때, 파열 6개월 후 및 최종추적관찰 시 측정된 평균 시력은 각각 1.41 ± 0.49 , 1.57 ± 0.54 , 1.69 ± 0.41 이었다(Fig. 3B). 망막색소상피파열이 발생하였을 때 측정된 시력은 파열이 발생하기 전 측정된 시력에 비해 유의하게 악화된 소견을 보였다($p=0.007$). 9안 중 8안(88.9%)에서 망막색소상피파열과 함께 logMAR 시력 0.2 이상의 악화가 나타났다. 경과관찰 기간 동안 추가적인 망막색소상피파열이 나타난 안은 없었으며, 진단 당시의 분류(Sarraf et al¹⁸의 분류)에서 단계가 변화한 안은 없었다.

중심와를 침범한 경우 진단 당시 및 최종추적관찰 시의 시력은 각각 1.35 ± 0.40 및 1.82 ± 0.35 로 측정되어 그렇지 않은 경우(각각 1.21 ± 0.49 및 1.58 ± 0.39)에 비해 상대적

Table 1. Baseline characteristics of patients with retinal pigment epithelial tear secondary to retinal angiomatous proliferation (n = 14)

| Characteristic | Data |
|--|-----------------|
| Age (years) | 75.1 ± 7.0 |
| Sex (n, %) | |
| Male | 3 (21.4) |
| Female | 11 (78.6) |
| Hypertension (n, %) | 4 (28.6%) |
| Diabetes mellitus | 7 (50.0%) |
| BCVA (log MAR) when the RPE tear was developed | 1.25 ± 0.44 |
| Foveal involvement | |
| Fovea-involving | 4 (28.6%) |
| Fovea-saving | 10 (71.4%) |
| Grade of RPE tear* | |
| Grade 1 | 0 |
| Grade 2 | 1 (7.1%) |
| Grade 3 | 9 (64.3%) |
| Grade 4 | 4 (28.6%) |

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated. SD = standard deviation; BCVA = best-corrected visual acuity; log MAR = logarithm of minimal angle of resolution; RPE = retinal pigment epithelial.

*Grading was performed based on the classification of Sarraf et al¹⁸.

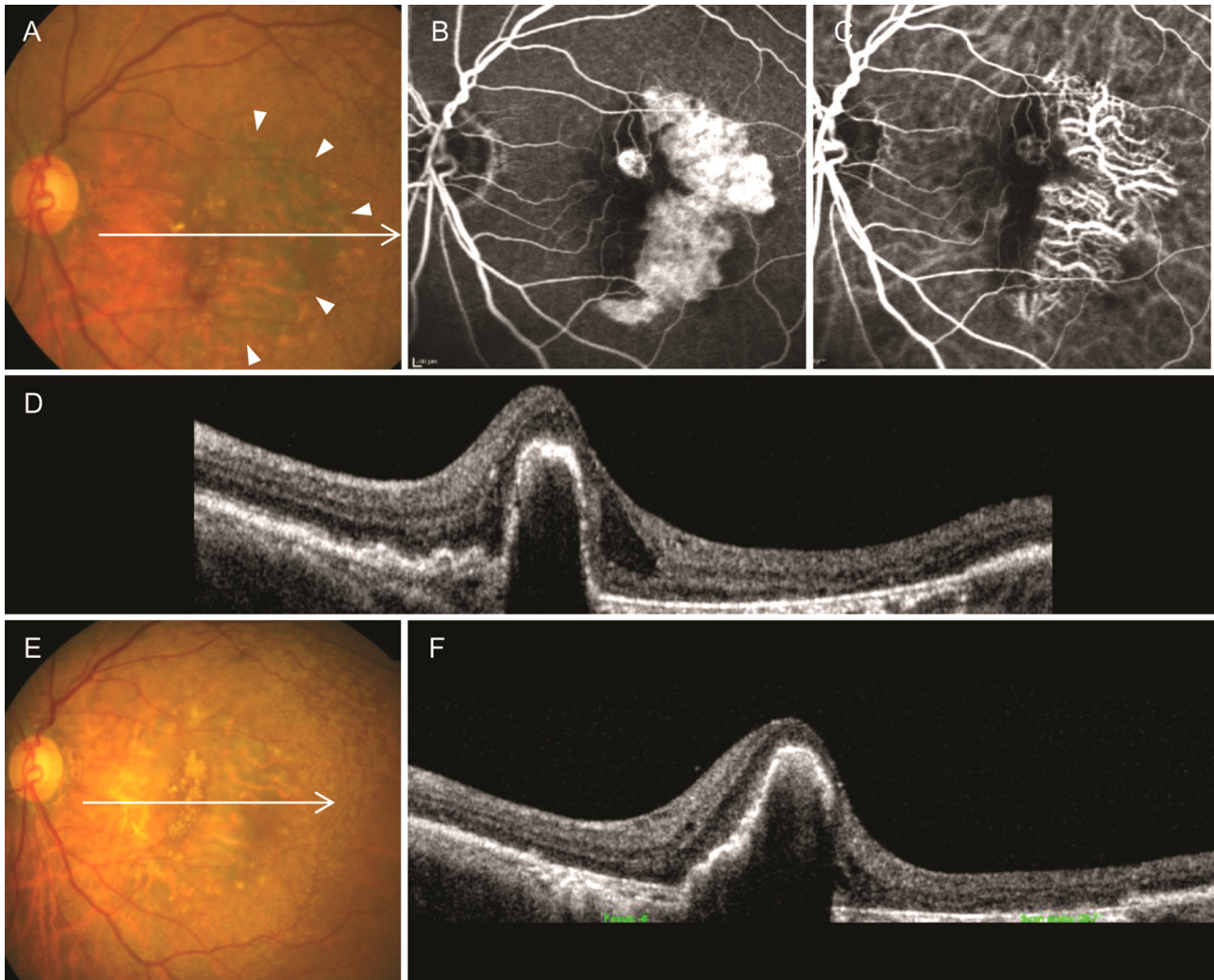


Figure 1. Fundus photography, fluorescein angiography, indocyanine-green angiography, and optical coherence tomography findings in a 72-year-old patient with retinal angiomatous proliferation. In this patient, retinal pigment epithelial tear was noted at diagnosis (A, B, C, D) and the best-corrected visual acuity at diagnosis was 0.1. The patient was treated with 3 intravitreal ranibizumab injections during the 6 months follow-up period. At 6 months (E, F), the best-corrected visual acuity was decreased to 0.05 despite resolution of fluid. Arrow in figure A and E indicates optical coherence tomography line (figure D and figure F, respectively). Arrowheads in figure A indicate the extent of RPE tear. RPE = retinal pigment epithelial.

으로 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.733$, $p=0.304$). 최종 시력과 연관관계 분석에서 망막색소상피파열 진단 당시의 시력이 유일하게 최종 시력과 유의한 연관관계를 가지는 것으로 나타났으며(Table 2, $p=0.006$, $r=0.694$), 나머지 인자들인 나이($p=0.637$), 진단 당시부터 망막색소상피파열이 발생하기까지의 기간($p=0.895$), 망막색소상피파열 후의 추적관찰 기간($p=0.402$), 망막색소상피파열 후 시행된 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술의 횟수($p=0.560$)는 최종 시력과 유의한 연관관계가 없었다(Table 2).

망막색소상피파열 발생 후 경과관찰 과정에서 인도시아닌 그린 혈관조영술을 시행한 안은 3안이었다. 이들 중 1안

Table 2. Factors associated with best-corrected visual acuity at the final visit

| Factors | <i>p</i> -value* |
|--|------------------|
| Age | 0.637 |
| Period between the diagnosis and the development of RPE tear | 0.895 |
| Follow-up period after RPE tear | 0.402 |
| Number of anti-VEGF injections after RPE tear | 0.560 |
| BCVA when the RPE tear was developed | 0.006 |

RPE = retinal pigment epithelial; VEGF = vascular endothelial growth factor; BCVA = best-corrected visual acuity.

*Statistics were analyzed by Pearson correlation analysis.

의 경우 최초 진단 시 2단계의 망막혈관종성증식으로 진단된 후 11개월에 망막색소상피파열이 발생하였으며, 이로부터

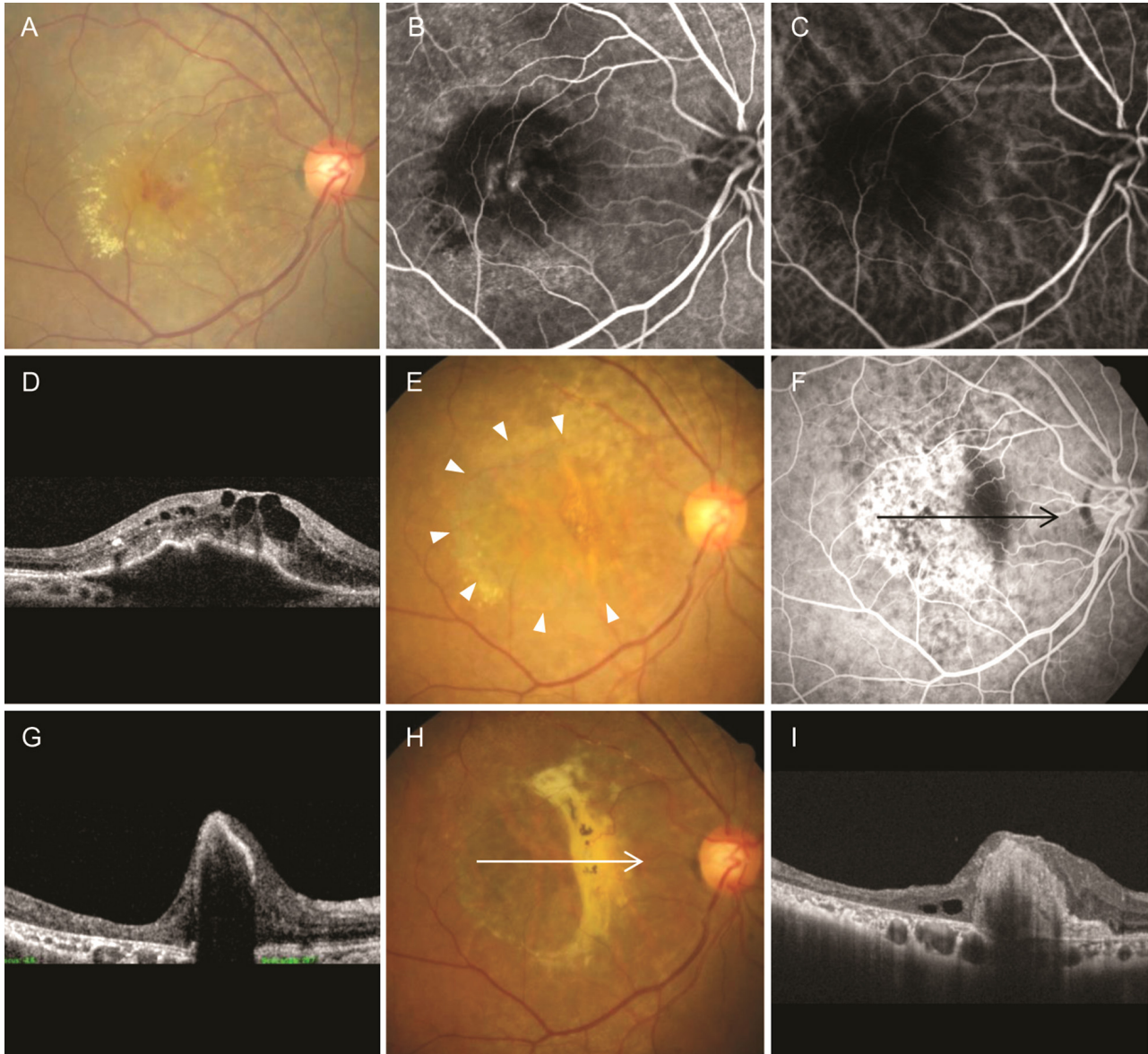


Figure 2. Fundus photography, fluorescein angiography, indocyanine-green angiography, and optical coherence tomography findings in a 71-year-old patient with retinal angiomatous proliferation. In this patient, retinal pigment epithelial tear was developed 1 month (A, B, C, D) following 3 monthly ranibizumab injections (E, F, G). The best-corrected visual acuity (BCVA) 1 month before the retinal pigment epithelial tear was 0.1. The BCVA decreased to 0.02 when retinal pigment epithelial tear was developed. The patient was treated with 2 additional intravitreal bevacizumab injections. At 45 months (H, I), the BCVA was measured as counting finger. Arrow in figure F and H indicates optical coherence tomography line (figure G and I, respectively). Arrowheads in figure E indicate the extent of RPE tear. RPE = retinal pigment epithelial.

터 6개월 후 시행한 인도시아닌그린 혈관조영술에서 3단계 망막혈관종성증식으로의 진행이 발견되었다. 또 다른 1안의 경우 망막색소상피파열 발생 후 6개월에 망막하출혈이 발생하여 검사를 시행하였는데, 출혈로 인해 망막혈관종성증식의 단계를 정확하게 평가하기 어려웠다. 나머지 1안의 경우 진단 당시 파열을 동반한 경우였고, 3회의 주사치료 후 시행한 검사 상에서 망막혈관종성증식 병변은 소실된 양상을 보였다.

고 찰

본 연구에서는 망막혈관종성증식에서 발생한 망막색소상피파열을 대상으로 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술을 시행하였다. 결과적으로 치료 후 6개월 동안 시력의 호전이 나타난 안은 전체 16안 중 1안에 불과하였으며, 평균 23.7개월 후의 최종 추적관찰 시 0.1 이상의 시력을 유지한 안은 없었다. 이와 같은 본 연구의 결과는 망막혈관

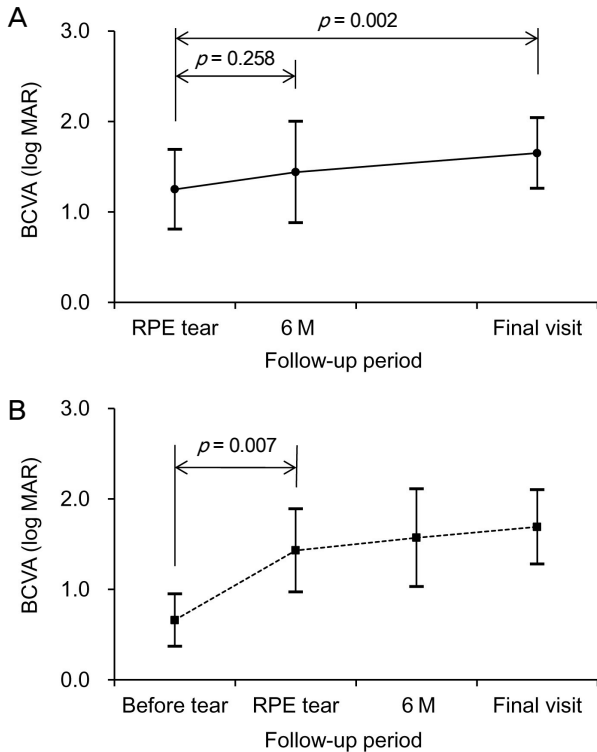


Figure 3. Changes in BCVA in eyes with RPE tear secondary to RAP. (A) Changes in all 14 included patients. (B) Changes in 9 patients who experienced development of RPE tear during the treatment course of RAP. 'RPE tear' means when the RPE tear was developed, 'Before tear' means 1.9 ± 1.3 months before the development of RPE tear, and 'Final visit' means 23.7 ± 13.7 months (A) and 23.4 ± 15.3 months (B) after the development of RPE tear; Statistical analysis: (A) Repeated measures analysis of variances with Bonferroni's correction, (B) Wilcoxon signed ranks test. BCVA = best-corrected visual acuity; RPE = retinal pigment epithelial; RAP = retinal angiomatous proliferation; M = months.

중성증식에서 발생한 망막색소상피파열의 예후가 매우 나쁘다는 점을 시사한다. 또한 본 연구에서는 거의 대부분의 환자에서 망막색소상피파열의 발생과 함께 뚜렷한 시력 저하가 나타나 망막색소상피파열 발생 직후에는 상당수 환자에서 시력의 변화가 크지 않았던 기존의 연구 결과^{13,14,20}와 다른 경향을 보였다.

망막색소상피파열은 삼출황반변성의 자연 경과에서 나타날 수 있는데, 그 빈도는 약 9.4-11.5% 정도인 것으로 알려져 있다.^{21,22} 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 치료를 시행 받은 경우 망막색소상피파열의 빈도는 약 2-15% 정도로 보고되었는데,^{13,15,20} Shin et al²⁰의 연구에 따르면 유리체강내 라니비주맙 주사 후 나타나는 망막색소상피파열의 빈도는 전형적 삼출황반변성에서 3.5%, 결절맥락막혈관병증에서 0.62%로 전형적 삼출황반변성에서 더 높은 빈도로 나

타났다. 망막색소상피파열 전후의 시력을 비교하였을 때, 시력이 저하되는 경우도 있으나 시력이 그대로 유지되는 경우도 상당수 있었다.^{13,20} 망막색소상피파열의 발생 후 첫 수개월 동안은 시력이 크게 저하되지 않고 안정적으로 유지되는 경향이 있었으나 시력이 점진적으로 저하되어 결국 장기 경과에는 좋지 않은 것으로 나타났는데,^{14,15} 크기가 비교적 작은 파열의 경우 상대적으로 좋은 예후를 보이는 경우도 있었다.²³ Sarraf et al²⁴은 망막색소상피파열이 발생하였다 하더라도 신생혈관의 활동성이 지속되는 경우 적극적인 치료를 통해 시력을 일부 보전할 수 있으니, 예후가 나쁜 것으로 미리 예상하지 말고 적극적인 추적관찰 및 치료를 시행해야 한다고 주장하였다.

국내 환자를 대상으로 한 연구의 경우 Park et al¹⁴은 삼출황반변성에서 발생하는 망막색소상피파열 후 평균 29.2개월 추적관찰한 13안의 결과를 보고하였는데, 3안(23.1%)에서는 시력의 호전이 나타났으며, 7안(53.8%)에서는 시력이 유지되었고, 3안(23.1%)에서는 시력의 악화가 나타났다. 본 연구에서는 최종 추적관찰까지 시력의 호전이 나타난 안은 없었으며, 시력이 유지된 안은 3안(21.4%)에 불과하여 Park et al¹⁴의 결과에 비해 비교적 더 나쁜 시력 예후를 보였다.

망막혈관중성증식으로 진단된 안은 드루젠, 거짓드루젠과 같은 나이관련망막변성 소견이 비교적 높은 빈도로 나타난다.^{8,9} 드루젠은 맥락막순환의 저하와 연관된 소견으로 알려져 있으며,^{25,26} 거짓드루젠의 존재는 망막 기능의 저하와 밀접한 관련이 있는 것으로 나타났다.^{27,28} 따라서 이러한 소견이 흔히 발견되는 망막혈관중성증식의 경우 전반적인 망막 기능의 저하가 상당히 진행해 있을 가능성을 시사한다. 또한 망막혈관중성증식으로 진단된 안은 맥락막이 매우 얇은 특징을 보인다.⁸ 이러한 얇은 맥락막에 의한 맥락막으로부터 망막 외층으로의 관류가 충분하지 않을 수 있다는 가설이 제기되어 왔는데,^{8,29} Koizumi et al³⁰은 망막혈관중성증식으로 진단된 안에서 인도시아닌그린 형광조영술상 형광충만 지연이 나타난다는 것을 보고하여, 망막혈관중성증식에서 맥락막 순환에 실제 이상이 있음을 증명하였다. 시력 예후가 매우 나쁘고, 망막색소상피파열의 발생과 함께 뚜렷한 시력 저하가 나타난 본 연구의 결과는 이와 같은 망막혈관중성증식이라는 질환의 특성에서 일부 기인하였을 것으로 생각된다. 즉 이미 망막의 기능이 저하되어 있고, 맥락막의 순환이 저하된 상태에서 망막색소상피의 파열이 발생하는 경우 색소상피 파열에 따른 부작용이 더욱 크게 나타났을 가능성이 있다. 망막혈관중성증식에서 나타난 망막색소상피파열 1안의 임상결과를 보고한 Forooghian et al¹⁶의 연구에 따르면 파열이 발생하기 전 20/125였던 시

력은 파열의 발생과 함께 20/250으로 악화되었다. 이후 7개월 동안 6회의 베바시주맙 주입술에도 불구하고 시력은 20/320으로 더 악화되었는데, 이와 같은 임상 경과와 본 연구에 포함된 환자들과 비슷한 경향을 보였다.

본 연구에서 망막색소상피파열 후 평균 23.7개월의 추적 관찰기간 동안 평균 2.8회의 항혈관내피세포성장인자 주입술이 시행되어 29.2개월 동안 평균 6.1회의 주입술을 시행한 Park et al¹⁴의 연구에 비해 상대적으로 적은 횟수의 주입술이 시행되었으며 이러한 부분이 본 연구에서 최종 시력의 악화에 일부 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 그러나 본 연구에 포함된 환자들의 경우 망막색소상피파열 진단 당시부터 시력이 매우 낮았다는 점을 고려한다면 비교적 적은 주입술 횟수가 이미 망막이 심하게 손상되고 시력이 저하되어 치료자가 추가적인 주입술이 효과가 없을 것으로 판단하고 적극적인 주입술을 환자에게 권하지 않은 데에서 기인하였을 가능성이 높을 것으로 판단된다. Sarraf et al¹⁸은 망막색소상피파열을 4개의 단계로 분류하였는데, 낮은 단계의 파열일수록 높은 단계에 비해 시력이 좋고 항혈관내피세포성장인자 치료에 좋은 반응을 보였다. Sarraf et al¹⁸의 연구에서는 19%, 14%, 19% 및 48%에서 각각 1단계, 2단계, 3단계 및 4단계의 망막색소상피파열로 분류되었으며, 비슷한 분류를 이용한 Doguizi and Ozdek²³의 연구에서는 각 단계별로 각각 14%, 32.1%, 32.1% 및 21.4%로 분류되었다. 본 연구의 경우 1단계로 분류된 안은 없었으며, 7.1%, 64.3% 및 28.6%에서 각각 2단계, 3단계 및 4단계로 분류되어 높은 단계의 파열을 동반한 경우가 상대적으로 더 많았다. 이러한 특성이 비교적 나쁜 임상 경과를 보인 본 연구 결과에 일부 영향을 미쳤을 것으로 추측된다.

기존의 연구에 따르면 망막색소상피파열의 범위가 1유두 직경 이상이거나 중심와 부근을 침범할 경우 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다.^{15,18,23} 본 연구의 경우 망막색소상피파열 진단 당시 시력이 최종 시력 예후와 밀접하게 연관된 인자로 나타났는데, 처음 시력이 좋을수록 최종 시력도 좋은 결과를 보였다. 망막색소상피파열이 중심와를 침범한 경우 그렇지 않은 경우에 비해 최종 시력이 나쁜 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 정도는 아니었다. Sarraf et al¹⁸의 분류에 따른 예후는 소수의 안을 대상으로 한 본 연구의 제한점으로 인해 통계 분석을 시행하지 못하였다.

Sarraf et al¹⁸은 처음 진단 시 1단계(최대 직경 < 200 μ m)의 망막색소상피파열 중 일부는 치료 과정에서 보다 높은 단계로 진행할 수 있음을 보고하였으며, 진단 당시 발견된 망막색소상피파열이 1단계나 2단계의 비교적 낮은 단계라 하더라도 향후 진행 가능성에 대해 환자와 충분히 상의해야 한다는 점을 강조하였다. 그러나 아직 3단계 파열에서 4

단계로의 진행이 나타나는지에 대해서는 보고된 바 없다. 본 연구에서는 경과관찰 과정에서 단계가 진행한 경우는 없었는데, 이와 같은 결과는 본 연구에 포함된 환자의 거의 대부분이 파열의 진단 당시 이미 3단계 이상의 높은 단계로 진단된 데에서 일부 기인하였을 것으로 판단된다.

망막색소상피파열 이후에도 망막혈관종성증식의 진행이 나타나는가에 대해서는 현재까지 알려진 바 없다. 본 연구에서는 망막색소상피파열 발생 후 인도시아닌그린 혈관조영술을 시행한 안들 중 1안에서 망막혈관종성증식의 단계가 진행하는 양상이 관찰되었다. 그러나 상기 안의 경우 망막색소상피파열 발생 직전의 검사 결과는 없어 이러한 진행이 파열 발생 후에 나타난 것인지, 아니면 파열 발생 전 이미 나타난 것인지 확인할 수는 없었다. 망막색소상피파열 이후에 나타나는 망막혈관종성증식의 진행을 평가하기 위해서는 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 의의는 환자와 향후 치료 방침을 결정하거나 예후에 대해 상담할 때 유용한 정보를 제공해 줄 수 있다는 점이다. 특히 현행 국내 보험제도에서 황반변성 치료 약제의 보험 적용 횟수가 제한이 있다는 점을 고려할 때, ‘망막혈관종성증식 환자에서 망막색소상피파열이 발생한 경우에도 적극적으로 장기간 약제 투여를 지속할 것인가?’에 대해서는 예후를 고려하여 환자와 충분히 상의한 다음 결정하는 것이 보다 효율적인 치료에 도움이 될 수 있을 것이다. 그러나 본 연구에서는 항혈관내피세포성장인자 치료 없이 경과 관찰한 안과의 비교는 시행되지 않아 망막혈관종성증식 환자에서 망막색소상피파열이 발생하였을 때, 적극적으로 치료를 지속하는 것이 시력 예후에 얼마나 영향을 미치는가에 대해서는 결론을 내릴 수 없었다. 또한 본 연구에서는 망막색소상피파열의 단계가 악화된 경우는 없었는데, 이와 같은 소견이 항혈관내피세포성장인자 치료에서 비롯된 것인지 아니면 자연 경과에 불과한 것인지에 대해서도 알기 어려웠다. 이와 같은 물음들에 답하기 위해서는 향후 보다 잘 통제된 비교 연구가 필요할 것이다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 우선 본 연구는 후향적 의무기록 분석 연구이며 비교적 소수의 안을 대상으로 시행되었다. 삼출황반변성에서 항혈관내피세포성장인자 주사 후 경과관찰하며 추가 주사를 시행한 Fung et al³¹의 전향적 임상 연구에서는 정량화된 optical coherence tomography 기준을 포함한 엄격한 추적 관찰 및 추가 주사 기준을 정립하고 여기에 따라 치료하였다. 그러나 본 후향적 연구에서는 환자 추적관찰 기간이나 추가 치료 여부를 결정하는 엄격한 기준이 없었으며, 시력과 빛간섭단층촬영 결과를 바탕으로 치료자의 판단에 따라 치료 방침을 결정하였다. 따라서 본 연구의 결과는 향후 보다 엄격한 치료 기준을 적용

한 전향적 연구를 통한 확인이 필요할 것으로 판단된다.

이와 같은 제한점들에도 불구하고 본 연구는 망막혈관중성증식에 동반된 망막색소상피파열 환자를 대상으로 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술의 효과를 평가하고 이를 국내 최초로 보고하였다는 데 그 의의가 있다. 평균 약 23.7개월의 최종 추적관찰에서 시력의 호전이 나타난 안은 없었으며, 최종 logMAR 시력은 평균 1.65로 매우 불량한 시력 예후를 보였다. 본 연구의 결과는 비슷한 상황이 발생한 환자와 시력 예후에 대해 상담할 때 유용한 정보를 제공해 줄 수 있을 것으로 생각된다. 더 나아가 본 연구의 결과는 망막혈관중성증식에서 망막색소상피파열을 예방하거나 이를 보다 효과적으로 치료할 수 있는 방안에 대한 추가 연구가 필요하다는 점을 시사한다.

REFERENCES

- Bressler SB, Bressler NM, Fine SL, et al. Natural course of choroidal neovascular membranes within the foveal avascular zone in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1982;93:157-63.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
- Kim YH, Kim ES, Yu SY, Kwak HW. Long-term effect of intravitreal bevacizumab for CNV secondary to age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1935-40.
- 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.
- Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21:416-34.
- Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA, et al. Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2008;28:201-11.
- 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.
- Kim JH, Kim JR, Kang SW, et al. Thinner choroid and greater drusen extent in retinal angiomatous proliferation than in typical exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013;155:743-9, 749.e1-2.
- Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al. Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration with newly diagnosed choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2007;91:354-9.
- Shin JY, Yu HG. Optical coherence tomography-based ranibizumab monotherapy for retinal angiomatous proliferation in Korean patients. *Retina* 2014;34:2359-66.
- Kim DB, Kim JH, Jeong SH, et al. Twelve-month outcomes of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinal angiomatous proliferation. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:1700-7.
- Cho HJ, Yoo SG, Kim HS, et al. Risk factors for geographic atrophy after intravitreal ranibizumab injections for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol* 2015;159:285-92.e1.
- Chan CK, Meyer CH, Gross JG, et al. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:541-51.
- Park JH, Choae WS, Yoon HS. Long-term observation of retinal pigment epithelial tear after anti-VEGF treatment for age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2014;55:1340-6.
- Gutfleisch M, Heimes B, Schumacher M, et al. Long-term visual outcome of pigment epithelial tears in association with anti-VEGF therapy of pigment epithelial detachment in AMD. *Eye (Lond)* 2011;25:1181-6.
- Forooghian F, Cukras C, Chew EY. Retinal angiomatous proliferation complicated by pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab treatment. *Can J Ophthalmol* 2008;43:246-8.
- Riusala AM, Immonen IJ. Predictors of structural findings in old disciform lesions. *Am J Ophthalmol* 2004;138:245-53.
- Sarraf D, Reddy S, Chiang A, et al. A new grading system for retinal pigment epithelial tears. *Retina* 2010;30:1039-45.
- Holladay JT. Visual acuity measurements. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:287-90.
- Shin JY, Choi M, Chung B, Byeon SH. Pigment epithelial tears after ranibizumab injection in polypoidal choroidal vasculopathy and typical age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:2151-60.
- Casswell AG, Kohen D, Bird AC. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. *Br J Ophthalmol* 1985;69:397-403.
- Pauleikhoff D, Löffert D, Spital G, et al. Pigment epithelial detachment in the elderly. Clinical differentiation, natural course and pathogenetic implications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:533-8.
- Doguizi S, Ozdek S. Pigment epithelial tears associated with anti-VEGF therapy: incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Retina* 2014;34:1156-62.
- Sarraf D, Joseph A, Rahimy E. Retinal pigment epithelial tears in the era of intravitreal pharmacotherapy: risk factors, pathogenesis, prognosis and treatment (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2014;112:142-59.
- Mullins RF, Johnson MN, Faidley EA, et al. Choriocapillaris vascular dropout related to density of drusen in human eyes with early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1606-12.
- Berenberg TL, Metelitsina TI, Madow B, et al. The association between drusen extent and foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Retina* 2012;32:25-31.
- Alten F, Heiduschka P, Clemens CR, Eter N. Multifocal electroretinography in eyes with reticular pseudodrusen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6263-70.
- Ooto S, Ellabban AA, Ueda-Arakawa N, et al. Reduction of retinal sensitivity in eyes with reticular pseudodrusen. *Am J Ophthalmol* 2013;156:1184-91.e2.
- Yamazaki T, Koizumi H, Yamagishi T, Kinoshita S. Subfoveal choroidal thickness in retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2014;34:1316-22.
- Koizumi H, Iida T, Saito M, et al. Choroidal circulatory dis-

turbances associated with retinal angiomatous proliferation on indocyanine green angiography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008;246:515-20.

31) 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.

= 국문초록 =

망막혈관종성증식에 동반된 망막색소상피파열에서 항혈관내피세포성장인자 주입술의 임상결과

목적: 망막혈관종성증식에 동반된 망막색소상피파열 환자를 대상으로 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술의 임상 결과를 알아보고자 한다.

대상과 방법: 망막혈관종성증식에 동반된 망막색소상피파열로 진단 받은 후 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술로 치료 받은 14명(14안)을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 망막색소상피파열이 발생하였을 때, 발생 후 6개월 및 최종 추적관찰 시의 시력을 서로 비교하였다.

결과: 환자의 평균 연령은 75.1 ± 7.0 세였으며, 평균 추적관찰 기간은 23.7 ± 13.7 개월이었다. 추적관찰 기간 중 평균 2.8 ± 1.3 회의 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술을 시행하였다. 망막색소상피파열 발생 당시의 평균 최대교정시력(logarithm of minimal angle of resolution)은 1.25 ± 0.44 였으며, 점차 악화되는 경향을 보여 6개월 및 최종 추적관찰 시의 평균 시력은 각각 1.44 ± 0.56 , 1.65 ± 0.39 로 측정되었다. 발생 당시의 시력과 비교하여 6개월의 시력은 차이가 없었으나($p=0.258$) 최종 추적관찰 시의 시력은 유의하게 악화된 결과를 보였다($p=0.002$).

결론: 본 연구에서 망막혈관종성증식에서 발생한 망막색소상피파열은 항혈관내피세포성장인자 치료에도 불구하고 매우 불량한 예후를 보였다. 이와 같은 본 연구의 결과는 망막색소상피파열을 예방하거나 보다 효과적으로 치료할 수 있는 방안에 대한 추가 연구가 필요하다는 점을 시사한다.

〈대한안과학회지 2016;57(1):71-79〉
