

삼출성 나이관련황반변성의 치료

Treatment of Exudative Age-Related Macular Degeneration

조 남 천 | 전북의대 안과 | Nam Chun Jo, MD

Department of Ophthalmology, Chonbuk National University College of Medicine
E-mail : cnauo@chonbuk.ac.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(8): 731 - 735

Abstract

Age-related macular degeneration (ARMD) is characterized by both primary and secondary damage of macular retinal pigment epithelial cell, resulting in the formation of drusen, choroidal neovascularization, and atrophy of photoreceptors and choriocapillaris layer of the choroid. After ARMD becomes exudative, laser photocoagulation, transpupillary thermotherapy, photodynamic therapy, intravitreal steroid injection, intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection, and surgical intervention are treatments to control choroidal neovascularization. In photodynamic therapy, a light-sensitive drug is administered by intravenous infusion and activated by a low-powered laser. Activated photosensitizer induces occlusion of the pathologic vasculature. Pegatanib, ranibizumab, and bevacizumab are anti-angiogenic agents, inhibiting the formation of neovascular membranes to prevent further development of the condition and to improve vision. This is thought to be due to the inhibition of vascular endothelial growth factor.

Keywords : Age-related macular degeneration; Photodynamic therapy;
Anti-vascular endothelial growth factor

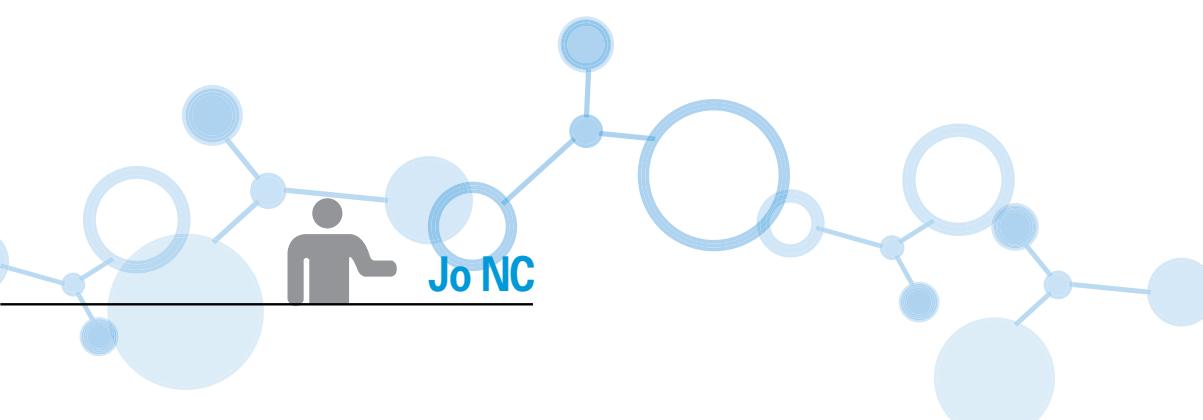
핵심 용어 : 나이관련황반변성; 광역학요법; 항 혈관내피성장인자

황반이란 망막의 중심부위를 말하는데, 나이관련황반변성은 황반의 망막색소상피와 부르크막 및 맥락막 모세혈관의 변성을 특징으로 하는 만성 질환이다. 해부학적으로 감각신경망막은 망막색소상피의 앞쪽에 위치하며 영양, 지지, 재순환 및 노폐물의 처리를 망막색소상피에 의존 한다. 브루크막은 5층으로 된 구조물로 맥락막과 망막색소상피 사이에 끼어 있다. 가장 안쪽 층은 망막색소상피의 기저막이고 가장 바깥쪽은 맥락막 모세혈관 내피세포의 기저막이다. 즉, 망막색소상피와 부르크막 및 맥락막 모세혈관 복합체에 발생한 변성 질환이다.

이 질환은 50세 이상의 연령층에서 주로 발생하는데, 이 미 서구에서는 60세 이상의 인구에서 실명의 가장 주된 원인이며 우리나라에서도 점점 증가하는 추세이다.

나이관련황반변성의 원인에 대해서는 아직 정확히 밝혀지지는 않았으나 위험인자로 알려져 있는 것은 나이(특히 75세 이후 가파른 증가를 보인다), 가장 주목받는 환경적 요인인 흡연 외에도 고혈압, 비만, 유전적 소인, 과도한 자외선 노출, 낮은 혈중 항산화제 농도 등이 있다.

나이관련황반변성은 두 가지 형태, 즉 위축성(nonexudative type)과 삼출성(exudative type)이 있다.



위축성 형태는 망막색소상피-브루크막-맥락막 모세혈관 층 복합체의 이상으로 나타나며 드루젠과 국소 과색소 침착, 망막색소상피위축, 지도형 위축 등을 포함하는 색소이상을 특징으로 하며 다양한 임상양상으로 나타난다. 이는 흔히 보는 형태로 나이관련황반변성 모든 증례의 약 90%를 차지하고 있으며 보통 심한 시력 상실을 유발하지는 않지만 삼출성 형태로 발전할 수 있다. 연령이 증가함에 따라서 망막색소상피세포의 전반적인 기능 저하로 인하여 세포 내에 리포푸신이 축적되고 세포의 변성이 촉진되며, 2차적으로 브루크막의 비후와 지방질의 증가 및 석회화가 나타난다. 이러한 브루크막의 변화로 인하여 망막색소상피에서의 최종 대사산물인 맥락막 모세혈관으로 원활히 이동하지 못하여 드루젠이 발생한다.

삼출성 형태는 나이관련황반변성 모든 증례의 약 10%를 차지하며 망막 밑에 맥락막신생혈관이 자라서 생기는 것으로 망막색소상피박리, 감각망막박리, 망막색소상피 파열 등의 증상이 포함되며 결국은 혈관성 섬유반흔을 거쳐 원반반흔이 초래된다. 이러한 신생혈관은 우리 눈의 망막 중에서 특히 중요한 황반부에 삼출물, 출혈 등을 일으켜 중심시력에 영향을 주며 발생 후 2개월 ~ 3년 사이에 실명을 초래하기도 한다.

초기 증상은 글자나 직선이 흔들려 보이거나 휘어져 보이며 결국엔 시력이 많이 저하되고 시야 중심부에 맹점이 생기게 된다.

치료방법으로는 레이저 광응고술, 경동공 온열요법, 광역학요법, 유리체내 스테로이드 주입술, 유리체내 항 혈관내 피성장인자 주입술, 외과적 수술로 구분할 수 있으나 현재 통용되는 치료방법으로는 광역학요법과 유리체내 항 혈관내피성장인자 주입술 두 가지로 압축할 수 있다.

먼저 광역학요법에 대해서 살펴보자.

일반적인 레이저 광응고술은 병소부위 뿐만 아니라 병소주변의 정상 신경망막에도 손상을 주므로 시력 상실을 초래 할 수 있다. 광역학요법(photodynamic therapy)은 종양의 치료에 이용하다가 정상조직에는 영향을 주지 않고 병변이 있는 부위만 치료하는 특징을 가지고 있으므로 안과적으로는 중심와밑 맥락막신생혈관의 치료에 시도하고 있다. 광역

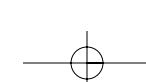
학요법에 쓰인 광감작물질은 1세대 물질로 hematoporphyrin derivative와 purified hematoporphyrin derivative인 photofrin이 이용되었고 그 후 개발된 2세대 약물에는 Tin-ethyletiopurpurine과 verteporfin이 있다(1~3).

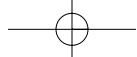
현재 가장 많이 사용되는 verteporfin의 치료는 광감작물질을 정맥 주입하는 단계와 특정 파장의 비온열 레이저를 광감작된 병소에 조사하는 두 단계의 과정으로 이루어져 있다.

정맥 주사한 광감작물질은 혈액내에서 LDL (low density lipoprotein)과 결합하여 이 복합체가 빠르게 증식하는 세포, 즉 맥락막신생혈관의 혈관내피세포에 선택적으로 축적되고 이 때 비열성 레이저를 목표조직에 조사하면 광감작물질은 ground singlet 상태에서 excited triplet 상태로 전환된다. 이 triplet은 광화학적 반응을 일으켜 직접적으로 free radicals을 만들거나 간접적으로 reactive singlet oxygen을 유리시킨다. 이들이 내피세포에 손상을 주어 혈관 기저막을 노출시키고 혈소판을 결합 및 응집시킨다. 활성화된 혈소판은 혈관활성매개체를 분비하고 혈전증, 혈관수축을 유발하여 결국 신생혈관을 폐쇄시킨다. 이러한 광학적 치료는 특정 조직에만 집중되고 빛의 조사범위를 조절할 수 있다는 장점이 있다.

치료방법은 먼저 형광안저조영술에서 얻어진 사진에서 망막색소상피박리, 출혈 및 병소를 포함하는 가장 긴 부분의 길이를 구하여 주위 0.5mm의 여유를 두기 위해 1.0mm를 더하여 레이저 조사반의 크기를 구한다. 1m²의 체표면적 당 verteporfin 6mg을 10분간에 걸쳐 천천히 정맥주입하고 photoactivator(689 μm 파장의 비온열 다이오드 레이저, 출력 600mW/cm²)를 사용하여 정맥주입 시작 후 정확히 15분 뒤 시작하여 83초간 조사한다. 약제 투여시 확실한 정맥 주입로 확보가 중요하다. 혈관 누출시 직사광선을 받게 되면 누출부위는 화상상태가 되고 누출부위의 괴사가 진행되기도 한다. 누출이 없더라도 치료 직후 직사광선을 장시간 받게 되면 광파민반응이 일어나므로 치료 후 48시간 동안은 긴 소매 옷을 입거나 선글라스, 장갑 등을 착용하는 것이 좋다.

치료시 나타나는 합병증으로는 앞에서 언급한 정맥주입부위에서 광감작물질의 조직내 누출로 인한 조직괴사 또는



**Table 1.** Anti-VEGF Agents Available or in Development for the Treatment of Exudative-ARMD

Agent	Company	Development Approach	Target
Pegaptanib (Macugen)	OSI/Eyetech	Aptamer	VEGF165 isoform
Bevacizumab (Avastin)	Genetech	Monoclonal antibody	All VEGF-A isoforms
Ranibizumab (Lucentis)	Genetech	Monoclonal antibody fragment	All VEGF-A isoforms
Cand5	Acuity	siRNA	VEGF-A mRNA
Sirna-027	SIRNA Allergan	siRNA	VEGF-A mRNA
AG-013958	Pfizer	Tyrosine kinase inhibitor	VEGFR2 and PEGFR
PTK787 (vatalanib)	Novartis	Tyrosine kinase inhibitor	VEGFR1, VEGFR2 and VEGFR3
VEGF Trap	Regeneron	Decoy receptor	All VEGF-A isoforms and PIGF

화상, 주입시 요통, 약물과민반응, 치료 후 병소부위의 출혈, 망막 색소박리의 증가, 망막색소상피 위축 등이 나타날 수 있다.

여러 임상결과를 정리하여 보면 verteporfin을 이용한 광역학 치료는 기존의 레이저 치료로는 불가능했던 나이관련 황반변성으로 인한 중심와밑 맥락막신생혈관을 폐쇄시키는데 효과적이고 초기 치료나 재치료에 따르는 부작용이 거의 없는 것으로 알려져 있어 기존의 레이저 치료보다 안전하고 중심시력을 보존하는 데 효과적인 치료로 보인다(4~7).

다음은 현재 새롭게 각광받고 있는 항혈관내피성장인자 주입술에 대해서 살펴보자.

삼출성 나이관련황반변성은 맥락막신생혈관이 자라서 생기는 것으로 신생혈관의 기전을 이해하고 신생혈관의 발생을 억제하는 데 초점이 맞춰진 치료이다.

혈관신생은 각종세포와 인자, 세포외기질 간의 상호작용에 의해 이루어지는 복잡한 과정으로 상처 치유와 같은 과정 이외에서는 생체 내에서는 엄격히 조절되고 있으며 조절되지 않은 혈관신생은 여러가지 병리현상을 일으키게 된다.

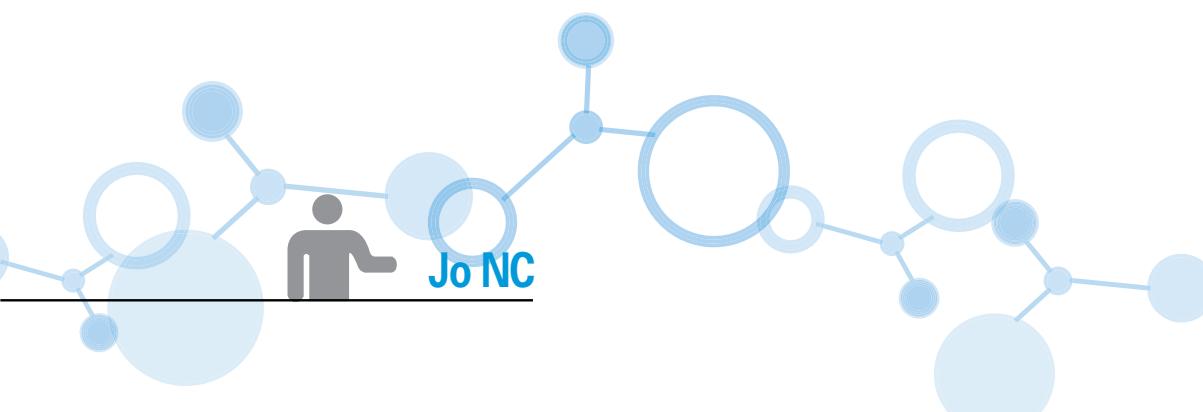
이에 관여하는 혈관생성 촉진인자들은 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor), 인슐린양성장인자(insulin-like growth factor, IGF-I), 유아세포성장인자(fibroblast growth factor, FGF), 안지오포에틴(angio-poitins), 변형성장인자(transforming growth factor alpha & beta, TGF-α & TGF-β), 결합조직성장인자(connective tissue growth factor, CTGF), 인터루킨-8(interleukin-8), 태반성장인자(placental growth factor), 간세포 성장인자(hepatocyte growth factor) 등이 있으며

신생혈관 억제인자로는 안지오스타틴(angiotatin), 엔도스타틴(endostatin), 혈전 형성을 억제시키는 물질 III(anti-thrombin III), 트롬보스폰딘(thrombospondin), 혈소판인자-4(platelet factor-4), 가용성혈관내피세포성장인자수용체-1(soluble VEGF receptor-1), 색소 상피성 인자(pigment epitheliumderived factor, PEDF) 등이 있다.

정상의 경우 신생혈관 억제인자와 신생혈관 촉진인자가 균형을 이루어 신생혈관이 억제되고 있으나 이 균형이 파괴될 때 신생혈관이 발생하게 된다.

현재까지 밝혀진 망막색소상피 및 다른 안 조직에서 분비되는 혈관생성인자로는 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF), 염기성섬유아세포성장인자(basic fibroblast growth factor, bFGF), 인슐린양성장인자(insulin-like growth factor, IGF-I), 혈소판유래성장인자(platelet-derived growth factor, PDGF), 변형성장인자-β(transforming growth factor-β, TGF-β) 등이 있다.

혈관신생유도물질 중 가장 중요한 역할을 하는 혈관내피성장인자(VEGF)는 1989년 Ferrara and Henzel이 소뇌하수체 소포세포(bovine pituitary follicular cells)로 조성된 배지에서 혈관내피세포에 특이적인 성장인자를 분리하였으며 1948년 Michelson이 처음 factor X라고 명명하였다. VEGF는 혜파린에 결합된 당단백으로서 강력한 혈관생성, 유사분열 촉진물질이자 혈관내피세포에 대해 높은 혈관투과성을 보이며 주로 망막색소상피에서 주로 분비되고 맥락막모세혈관, 망막모세혈관, 망막색소상피에 주로 수용체가 분포하며 신생혈관질병에서 높은 농도로 검출되지만 정상 안구 조직에서도 분비되고 전방수보다 유리체에 더 많이 분



포하며 혈관생성과 혈관투과성을 증가시키는 기능이 있다.

망막내피세포에는 다량의 VEGF 수용체가 있고 허혈은 망막주위세포(retinal pericytes), 망막내피세포(retinal endothelial cells), 망막색소상피세포(retinal pigment epithelial cells) 내의 mRNA의 VEGF 양을 늘린다. 혈류량의 감소(망막중심정맥폐쇄증, 경동맥 폐쇄증 등), 망막 모세혈관 감소(당뇨병성 망막증, 방사선 망막증 등), 말초혈관 미형성 또는 협착(미숙아 망막증, 겸상적혈구증 등), 망막색소상피로부터 맥락막 혈류공급 분리(망막박리) 등이 모두 상대적인 망막 허혈을 유발한다. 이러한 허혈은 망막주위세포, 망막내피세포, 망막색소상피세포 이외의 가능한 모든 세포내의 VEGF의 합성과 분비를 촉진하는 것이다.

이와 같은 VEGF의 기능을 억제하여 신생혈관생성을 막기 위해 항혈관내피성장인자 주입술을 시도할 수 있는데 이에 사용되는 대표적인 것으로는 Ranibizumab, Bevacizumab, Pegaptanib 등이 있다(8~10).

시술방법으로는 마취제 점안 후 각막 윤부에서 3.0mm 떨어진 곳에 항혈관내피성장인자를 주사기로 유리체강 내로 주입한다.

Ranibizumab는 VEGF-A에 결합하는 고친화도 Chimeric molecule로서 VEGF-A의 활성화 형태에 결합하여 생물학적 기능을 억제한다. 2006년 6월 30일 FDA 승인되었으며 이 분자를 인간화시킨 형태가 Bevacizumab이다. Ranibizumab는 Bevacizumab보다 비용이 100배 이상 비싸다. 방법은 무균상태에서 0.5mg(0.05ml)을 매달 유리체강 내로 주입한다(8, 9).

Bevacizumab은 mouse anti-VEGF MAb A.4.6.1의 인간화에 의해 생산되었으며 2004년 2월 직장암의 치료로 FDA 승인되었다. 최근 나이관련 황반변성과 황반부종 환자에서 유리체강 내 주사에 사용되며 여러 연구에서 효과와 안과적 전신적 부작용이 적음이 보고되고 있다. 방법은 2.5mg을 2주마다 유리체강 내로 주입한다.

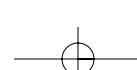
Pegaptanib은 human VEGF165에 결합하는 pegylated ribonucleic acid aptamer로 heparin-binding domain of VEGF-A 근처에 결합하여 유리체강 내 투여를 통해서 VEGF에 의한 혈관 누출을 막을 뿐 아니라 백혈구 응집과

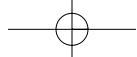
병적 망막 신생 혈관을 억제한다. 방법은 0.3mg을 6주마다 유리체강 내로 주입한다(10).

이와 같은 항 혈관내피성장인자 주입술 후 생길 수 있는 안과적 합병증으로는 감염(안구내염), 망막박리, 유리체 출혈, 백내장, 수정체 이탈, 약제 독성, 결막하 출혈, 시력저하 등이 있을 수 있으며 전신적 증상으로는 고혈압, 피곤, 두통, 식욕 감소, 인후통, 설사, 백혈구 감소 등이 있을 수 있다.

참고문헌

1. Treatment of age related macular degeneration with photodynamic therapy study group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. Arch Ophthalmol 1999; 117: 1329-1345.
2. Kim JW, Kim HK, Kim HC. Photodynamic therapy of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. J Korean Ophthalmol Soc 2002; 43: 1435-1443.
3. Verteporfin roundtable 2000 and 2001 participants: VIP & TAP study group principal investigators. Guidelines for using Verteporfin in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age related macular degeneration and other causes. Retina 2002; 22: 6-18.
4. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 2. Arch Ophthalmol 2001; 119: 198-207.
5. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group (VIP). Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-verteporfin in photodynamic therapy report 2. Am J Ophthalmol 2001; 131: 541-560.
6. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group. Verteporfin (Visudyne) therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Additional information regarding baseline lesion composition's impact on visual outcomes-TAP Report 3. Arch Ophthalmol 2002; 120: 1443-1454.
7. Rosenfeld PJ. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group. Visual outcomes in patients with minimally classic choroidal neovascularization





(CNV): rationale for the Visudyne in minimally classic CNV(VIM) Trial [abstract]. Invest ophthalmol Vis Sci 2001; 42: S512.

8. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355: 1419-1431.
9. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim

RY, Sy JP, Schneider S. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355: 1432-1444.

10. Adamis AP, Cunningham ET, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2006; 113: 1508.



Peer Reviewer Commentary

김 시 열 (경북의대 안과)

본 논문은 최근 우리나라에도 증가되고 있는 성인에서 발생되는 실명의 주요 원인질환이 되는 나이관련횡반변의 형태와 치료에 관하여 잘 정리하여 기술하고 있다. 필자는 최근에 횡반하 신생혈관에 대한 치료로 광화학요법의 치료효과와 최근 개발된 항혈관내피성장인자 치료방법에 대하여 치료기전과 기대되는 효과에 대하여 기술하고 있다. 광화학요법에 잘 반응되지 않은 환자에 대한 항내피성장인자의 안내주입술이 최근 도입되어 보다 효과적인 시력 개선을 기대하고 있으나 아직은 치료 빈도와 치료 지속기간 등이 명확히 확립되지 않아 향후 치료횟수와 치료간격 등에 대한 연구가 필요하며, 또한 안내에 주사하는 시술이어서 안내 및 전신 합병증에도 주의를 기울여야 겠다.