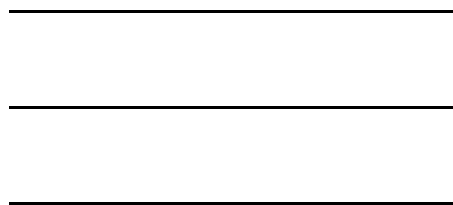


연령관련황반변성에서 발생한
황반하맥락막신생혈관에 대한
광역학치료와
유리체강 내 스테로이드주입술의
복합치료효과

오 현 섭

연령관련황반변성에서 발생한
황반하맥락막신생혈관에 대한
광역학치료와 유리체강 내
스테로이드주입술의 복합치료효과

2004 12



본 논문이 완성될 수 있도록 지난 2년간 저에게 모든 것을 가르쳐 주시고 항상 이끌어 주신 권오웅 교수님께 진심으로 감사 드립니다. 논문 준비기간 동안 여러 지식으로 자상한 충고와 가르침으로 이끌어주신 이성철 교수님과 이원영 교수님께 감사 드리고, 또한 늘 따뜻한 스승이자 선배로서 여러 가지 조언과 힘을 주신 김찬운 교수님과 서경률 교수님께 감사 드립니다.

항상 따뜻한 가정에서 성장하게 해 주신 부모님께 이 자리를 빌어 감사 드립니다.

	1
.	3
II.	12
III.	16
IV.	26
V.	32
	34
	44

Figure 1. Calculation of the laser spot size.....	13
Figure 2. Changes of visual acuity following the 3 months after treatment.....	20
Figure 3. Change in fluorescent leakage 3 months after the treatment.....	21
Figure 4. Changes in macular edema oby optical coherent tomography 3 months after treatment.....	22

Table 1. The characteristics of patients in the study groups.....	17
Table 2. Changes in visual acuity of patients before and after treatment.....	19
Table 3. Intraocular pressure before and after treatment.....	24
Table 4. Fluorescent leakage and retreatment rate.....	25

연령관련황반변성에서 발생한 황반하맥락막신생혈관에 대한
광역학치료와 유리체강 내 스테로이드주입술의 복합치료효과

연령관련황반변성은 서구에서는 60세 이상 인구에서 실명의 가장
주된 원인이며 우리나라에서도 점점 증가하고 있는 추세이다.
연령관련황반변성은 크게 위축성과 삼출성 두 가지로 나눌 수
있는데 심한 시력장애는 대부분 맥락막신생혈관을 동반한 삼출성
연령관련황반변성에서 생긴다. 삼출성 연령관련황반변성은 현재
verteporfin을 이용한 광역학치료법으로 치료하고 있으나
시력개선의 효과가 없고 치료를 여러 번 반복하여야 하는 단점이
있다.

본 연구에서는 연령관련황반변성에서 발생한 맥락막신생혈관
환자를 대상으로 verteporfin을 이용한 광역학치료와 동시에
유리체강 내 triamcinolone acetonide 주사를 시행하고 이 결과를
verteporfin을 이용한 광역학치료만 시행한 군과 비교하여 유리체강
내 triamcinolone acetonide 주사가 맥락막신생혈관에 미치는

효과를 확인하고자 하였다.

연령관련황반변성에서 발생한 맥락막신생혈관을 가진 32명 32안을 대상으로 복합치료군과 PDT치료군으로 나누어 시술하였으며 시술 3개월 후의 결과를 비교하였다. 시력과 시력의 변화는 차이가 없었으나($p>0.05$), 형광안저촬영 상의 형광누출 변화 정도와 공간섭단층촬영에서 보이는 망막부종은 통계학적으로 유의하게 감소하였다($p<0.05$). 또한 시술 후 3개월의 재치료율은 복합치료군에서 6.0%, PDT 치료군에서 53.3%로 유의한 차이를 보였다.

따라서 연령관련황반변성에서 발생한 맥락막신생혈관에 대해 복합치료를 실시하는 경우 광역학치료만을 시행한 군과 비교하여 시력에는 영향이 없으나 단기적으로 재치료율을 감소 시킬 수 있었다.

.....

핵심 되는 말: 연령관련황반변성, 맥락막신생혈관, 광역학치료,

유리체강 내 스테로이드주입술

연령관련황반변성에서 발생한 황반하맥락막신생혈관에 대한
광역학치료와 유리체강 내 스테로이드주입술의 복합치료효과

<지도교수 권 오 응>

연세대학교 대학원 의학과

오 현 섭

I.

연령관련황반변성은 50세 이상에서 일어나는 황반의
변성질환으로 연성드루젠과 망막색소상피의 과색소침착 또는
저색소침착, 감각신경망막박리, 망막하출혈, 망막색소상피의
지도형위축, 맥락막신생혈관 또는 망막섬유성반흔 등의 소견을
보인다.^{1, 2}

연령관련황반변성은 서구에서는 60세 이상 인구에서 실명의 가장
주된 원인이며 우리나라에서도 점점 증가하고 있는 추세이다.³
연령관련황반변성은 크게 위축성과 삼출성 두 가지로 나눌 수
있는데 심한 시력장애는 대부분 맥락막신생혈관을 동반한 삼출성
연령관련황반변성에서 생긴다.⁴ 맥락막신생혈관은 망막 또는

망막색소상피 아래에 신생혈관이 생기는 질환으로 맥락막신생혈관에서 누출된 삼출물, 혈액 또는 이들에 의해 이차적으로 유발되는 허혈이나 섬유혈관조직에 의한 망막손상에 의해 시력이 저하된다.⁵⁻⁷

연령관련황반변성환자에서 시력장애의 중요한 원인인 맥락막신생혈관을 치료하는 주된 방법으로 선택되는 레이저광응고술은 심한 시력상실의 위험성을 감소시키지만 전형적인(classic) 병변에만 적용이 가능하다. 또한 이러한 레이저치료는 병변이 중심와를 벗어난 위치에 있는 경우에는 치료효과를 기대할 수 있으나 병변이 중심와 하에 있는 맥락막신생혈관인 경우 치료 후 레이저의 효과로 인해 정상망막조직도 같이 파괴되어 심한 시력저하가 나타나는 부작용이 있으며 레이저치료 후 5년 경과 시 50%이상의 높은 재발률을 보인다.⁸

따라서 중심와 하 맥락막신생혈관에 대해 레이저광응고술 이외의 다른 치료방법으로 약물학적 요법, 방사선요법, 황반하수술, 광역학요법 등 여러 가지 방법이 시도되었다.⁸⁻¹⁴

약물학적 요법으로 steroid, thalidomide, interferon alfa-2a, anti-VEGF 등이 시도되었으나 효과가 없거나 아직 연구단계에 있다.¹⁵⁻¹⁷

방사선치료는 형광안저촬영 상 경계가 불분명한 비전형적인(occult) 맥락막신생혈관을 치료하기 위해 시도되었는데 방사선이 실험적으로 생체 외에서 혈관 내피세포의 증식을 억제하며 생체 내에서 조직내의 신생혈관을 억제한다는 사실은 인정되고 있으나 임상적으로 치료 후 시력을 보존 또는 호전시키는 효과에 대해서는 상반된 보고들이 발표되고 있다.⁹⁻¹³

황반하수술은 황반하출혈이 심하면서 맥락막신생혈관이 동시에 존재하는 경우, 레이저치료의 장점이 없는 큰 맥락막신생혈관, 경계가 불분명한 맥락막신생혈관인 경우 시도되었으나 수술로 인해 백내장이 발생하거나 망막박리가 발생하는 등의 심각한 합병증이 생길 수 있으며, 맥락막신생혈관이 재발하는 경우가 많은 것이 문제가 되고 있다.¹⁴

이와 같이 중심와 하에 위치한 맥락막신생혈관의 경우 만족할 만한 치료방법이 없었으나 선택적으로 맥락막신생혈관을 퇴화시킬

수 있는 verteporfin을 이용한 광역학요법(Photodynamic therapy)이 2000년부터 미국 FDA(Food and Drug Administration)에서 삼출성 연령관련황반변성의 치료로서 승인 받아 현재 널리 쓰이고 있다.

광역학요법은 종양의 치료에 이용되던 치료법으로서, 종양의 신생혈관조직을 막아서 허혈을 일으켜 종양의 퇴화를 유발시킨다¹⁸는 것이 알려지면서 망막의 비종양성 신생혈관병변에 적용되었다. 이 치료법은 먼저 광감작물질을 정맥에 주입하는 단계와 특정과장의 비발열(non-thermal)레이저를 광감작물질이 축적된 조직에 조사하는 단계의 두 단계 과정으로 이루어진다.¹ 정맥에 주입한 광감작물질인 verteporfin은 혈액 내에서 저밀도지질(low-density lipoprotein)과 결합하는데 저밀도지질과 복합체를 이룬 verteporfin이 저밀도지질 수용체가 많이 분포하고 있는 맥락막신생혈관에 선택적으로 축적되게 된다.¹⁹ 이후 비온열 레이저를 목표조직에 조사하면 verteporfin이 단일항(singlet) 상태에서 활성화되어 삼중항(triplet) 상태로 전환되고 이 삼중항 상태에서부터 verteporfin이 광화학적 반응을 일으켜 직접적으로

유리기(free radical)를 만들거나 단일항 산소를 발생시킨다. 이러한 단일항 산소나 유리가 내피세포에 손상을 주어 혈관 내피세포의 기저막이 노출되어 혈소판을 결합 및 응집시키며 활성화된 혈소판들은 혈관활성 매개체(vasoactive mediators)를 분비하고 혈전증, 혈관수축을 유발하여 결국은 신생혈관을 폐쇄시킨다.²⁰⁻²²

Verteporfin의 최대흡수파장은 400 nm이지만 이것은 산화헤모글로빈(oxyhemoglobin)의 최대흡수파장과 같기 때문에 치료에 이용되지 못하고 그 다음최대흡수파장인 689 nm 파장을 사용하는데 이 파장은 혈액, 멜라닌, 섬유조직 등을 투과할 수 있다.²² 따라서 망막하출혈이 동반된 맥락막신생혈관인 경우에도 혈액을 투과하여 치료할 수 있다.

Verteporfin을 이용한 광역학요법의 안전성과 단기간의 시력 및 형광안저촬영소견 상의 형광누출에 대한 효과를 보기 위한 Phase I, II 연구에서 정상 망막혈관의 손상이나 시력상실 없이 형광누출의 단기간(1~4주)소실을 확인하였고 맥락막신생혈관으로부터의 누출은 12주 후에 재발한다는 사실을 알게 되었다.²³⁻²⁵ 그 후 광범위한 전향성 연구인 TAP study group (Treatment of Age-

related macular degeneration with Photodynamic therapy) 이
진행되어 2년 동안의 결과가 발표되었다.²⁶ 그 결과는
연령관련황반변성으로 인한 전형적인 형태의 중심와 하
맥락막신생혈관 (predominantly classic subfoveal choroidal
neovascularization) 환자에서 verteporfin을 이용한 광역학치료가
중등도 혹은 심한 시력상실의 위험을 줄일 수 있으며 이 결과가
2년까지 안전하게 유지되었다. 따라서 이런 환자에서는
광역학요법을 사용하는 것이 강력히 추천된다.

또 다른 광범위한 전향성 연구인 VIP study group (Verteporfin
In Photodynamic therapy)²⁷ 에서는 이전의 TAP study에서
포함되지 않았던 시력이 비교적 좋은 전형적 형태의
맥락막신생혈관과 비전형적 형태의 맥락막신생혈관, 그리고
병적근시에서 생긴 맥락막신생혈관을 대상으로 한 치료에서 2년
동안의 연구결과를 발표하였다. 그 결과는 비전형적 형태의
맥락막신생혈관인 경우에는 1년 동안의 결과에서는 대조군에 비해
치료군에서 더 좋은 치료효과를 보이지 않았지만 2년 동안의
결과에서는 그 차이가 의미가 있었고 특히 시력이 나쁘거나 크기가

작은 것에서 효과가 크다고 하였다.²⁷ 반대로 병적근시에 의한 맥락막신생혈관에 대해서는 1년 동안의 결과에서는 치료군에서 대조군에 비해 통계학적으로 의미 있는 효과가 있었지만 2년 동안의 결과에서는 차이가 없었다. 그러나 전체적으로 보아 시력표에서 1줄 또는 3줄 이상의 시력향상이 있었던 경우가 치료군에서 더 많았기 때문에, 병적근시에서 생긴 맥락막신생혈관에서도 광역학요법이 추천된다고 결론을 내렸다.²⁷

이러한 TAP study group과 VIP study group의 결과에 따라 현재 연령관련황반변성과 병적근시에 의한 망막하신생혈관에 대한 광역학치료가 시술되고 있으며, 연령관련황반변성 이외의 질환으로 인한 망막하신생혈관에 대해서는 임상연구가 진행 중이다.

이와 같이 현재 연령관련황반변성에서 발생한 망막하신생혈관에 대해 광역학치료가 치료의 기준으로 인정받고 있지만 광역학치료는 시력 면에 있어서는 악화를 방지하지만 3개월마다 재치료를 받아야 하고 비용부담이 크다는 단점이 있다. 따라서 시력을 향상시키고 비용이 절감될 수 있는 다른 치료를 찾아내기 위한 연구가 진행 중이다. 현재 가장 활발히 진행되고 있는 연구가 혈관형성을

억제하는 약물요법(anti-angiogenic therapy)이며 그 중 가장 대표적인 약물이 스테로이드이다.

스테로이드는 백혈구로부터의 여러 가지 혈관성장인자 생성을 막고 세포외기질을 변화시켜 혈관성장인자의 이동을 막음으로써 신생혈관억제효과가 있는 것으로 오랫동안 알려져 왔다.²⁸⁻³¹ 초기에 전신적인 dexamethasone이나 유리체강 내 triamcinolone acetate 주사가 안히스토플라스모시스(ocular histoplasmosis)에 의한 맥락막신생혈관의 치료에 시도되었으나, 대조군연구는 시행되지 않았다.³² 이후 동물을 대상으로 실험적으로 유발시킨 망막해 또는 망막의 신생혈관에 대해 유리체강 내 스테로이드 주사를 시행하여 신생혈관의 발생을 막았다는 보고가 있다.^{31,33} 이러한 연구결과를 바탕으로 인체에서 유리체강 내 triamcinolone acetonide 주사로 연령관련황반변성에서 발생한 맥락막신생혈관을 치료한 예비연구가 발표되었으며 이것은 18개월까지 추적 관찰되어 좋은 성과를 얻었다는 결과가 발표되었다.^{28,30} 최근에는 27명의 환자를 대상으로 전향적으로 유리체강 내 triamcinolone acetonide 주사군과 대조군을 비교하여 치료 후 3개월에 통계적으로 유의한

시력 향상이 있었다는 발표가 있었다.²⁹ 이 저자들은 유리체강 내 triamcinolone acetonide 주사가 백혈구와 대식세포의 혈관신생인자 분비를 막음으로써 연령관련황반변성에서 발생한 맥락막신생혈관을 치료할 것으로 추측하였다.

최근에는 앞서 기술한 광역학치료와 유리체강 내 triamcinolone acetonide 주사를 함께 시행하려는 시도가 있으며, 14명의 연령관련황반변성에서 발생한 맥락막신생혈관 환자에 대해 두 가지 치료를 동시에 시행하여 만족스런 결과를 얻었다는 발표가 있었다.³⁴

본 연구에서는 연령관련황반변성에서 발생한 맥락막신생혈관 환자를 대상으로 이미 안전하고 효과적인 치료법으로 인정받고 있는 verteporfin을 이용한 광역학치료와 동시에 유리체강 내 triamcinolone acetonide 주사를 복합적으로 시행하고 이 결과를 verteporfin을 이용한 광역학치료만 단독 시행한 군과 비교하여 맥락막신생혈관에 미치는 효과를 확인하였다.

II.

2003년 8월 1일부터 2004년 8월 31일까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 안과에서 연령관련황반변성에 의한 황반 하 맥락막신생혈관으로 진단받은 환자를 대상으로 하여 verteporfin을 이용한 광역학요법만을 시행 받은 군(PDT군)과 verteporfin을 이용한 광역학요법과 유리체강 내 triamcinolone acetonide 주사를 동시에 시행 받은 군(복합치료군)으로 나누어 후향적으로 조사하였다. 시술 전 modified ETDRS chart³⁵를 이용한 최대교정시력과 형광안저촬영(fluorescein angiography, FAG), 그리고 광간섭단층촬영 (optical coherent tomography, OCT)을 시행하였으며 시술 후 3개월에 추적 관찰하여 변화를 측정하였다.

Verteporfin을 이용한 광역학치료는 TAP study²⁶에서 권유한 치료법을 따랐으며 자세한 내용은 다음과 같다. 먼저 형광안저촬영 결과를 통해 병변부위 중 최장 축(Greatest Linear Dimension, GLD)을 투명한 밀리미터 자를 사용하여 측정하였고 카메라 렌즈배율(35도인 경우 2.5, 50도인 경우 1.8)로 나누어 안저 상에서의 실제 병변 크기를 계산하였다. 이렇게 해서 얻어진 값에

병변의 가장자리에서 적어도 500 μm 의 안전범위를 포함하기 위하여 1000 μm 를 더하여 레이저의 조사범위를 정하였다.(Figure 1)

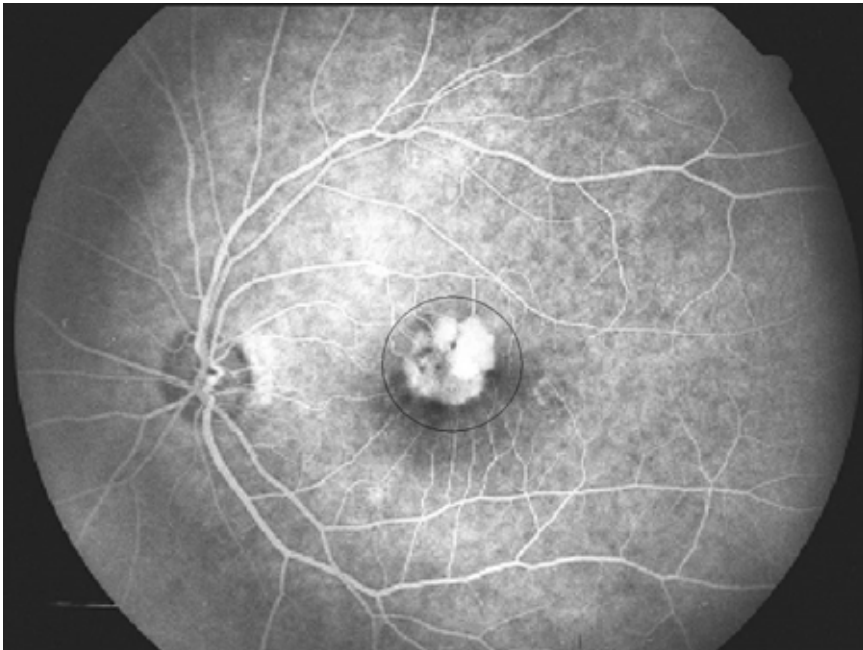


Figure 1. Calculation of the laser spot size. The above picture shows fluorescein angiography of a patient with subfoveal choroidal neovascularization. A bright hyper-fluorescent patch was observed in the central macular area. The size of laser spot(circled) was calculated by adding 1000 μm on great linear dimension of choroidal neovascularization.

환자의 키와 몸무게를 구하여 체표면적을 계산하고 체표면적당(m^2) 6mg의 verteporfin(Visudyne, Novartis AG, Basel, Switzerland)을 희석용 5% 포도당과 섞어 30 ml가 되게 한 후 3 ml/min의 속도로 천천히 약 10분간 정맥주사하였다. 레이저는 Opal Photoactivator (USA, Coherent)를 사용하였는데 689 nm 파장의 비열성(non-thermal)의 다이오드 레이저로 verteporfin 정맥주사 시작 후 15분 뒤에 시작하여 83초간 조사하여 평방 센티미터 당 50 J, 600 mW 의 조사량을 얻도록 하였다. 복합치료군의 경우 광역학치료 30분 후에 일반적인 방법으로 베타딘 용액과 알코올로 소독한 상태에서 4mg/0.1cc의 triamcinolone acetate(동광제약, 트리암시놀론 주)를 현미경 하에서 30G 주사바늘과 1cc 주사기로 각막윤부에서 2.5mm~3.0mm 떨어진 평면부를 통해 안구 내로 주입하였다. 복합치료군은 안구 내 주사로 생길 수 있는 염증을 예방하기 위해 0.3% ofloxacin(삼일제약, 오큐플록스 점안액)과 0.12% prednisolone(삼일제약, 오큐프레드 점안액)을 하루 4회씩 1개월간 점안하였으며 이후 염증이 없는 것이 확인되면 점안을 중지하였다.

시술 후 3개월에 modified ETDRS chart를 이용한 최대교정시력과 골드만압평안압계를 이용하여 안압을 측정하고 형광안저촬영(FAG), 그리고 공간섭단층촬영(OCT)을 시행하여 시술 전 측정치와 비교하였으며 3개월마다 시행한 형광안저촬영소견상 맥락막신생혈관에서의 확실한 누출이 있거나 맥락막신생혈관의 크기가 증가하였을 때에는 처음 치료법과 같은 방법으로 재치료를 시행하였다. 3개월 이상 추적 관찰되고 모든 검사를 시행 받은 경우만 연구에 포함시켜 두 군간의 결과를 비교하였다. 통계적 분석은 SAS(V8)을 사용하였고 p-value는 0.05 이하일 때만 통계학적으로 의미가 있는 것으로 하였다.

III.

verteporfin을 이용한 광역학치료와 유리체강 내 triamcinolone acetonide 주사를 동시에 시행 받은 군(복합치료군)과 verteporfin을 이용한 광역학치료만을 시행 받은 군(PDT치료군)으로 나누어 결과를 분석하였다. 복합치료군은 17명, 17안으로서 평균 연령은 69.0 ± 10.7 세 (55~85세) 이었으며 남자 대 여자의 비율은 8:9 이고 병변의 평균 크기는 $2847 \pm 976 \mu\text{m}$ ($1400 \sim 4500 \mu\text{m}$) 이고 classic 병변과 occult 병변의 비율은 8:9 이었다. PDT치료군은 15명, 15안으로서 평균 연령은 65.5 ± 7.2 세 (55~77세) 였으며 남자 대 여자의 비율은 7:8 이고 병변의 평균 크기는 $3193 \pm 1869 \mu\text{m}$ ($1600 \sim 5600 \mu\text{m}$) 이고 classic 병변과 occult 병변의 비율은 7:8 로서 두 군간의 기본적인 특성은 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 1).

추적관찰기간은 3개월이었고 시술 전과 시술 후에 각각 modified ETDRS chart를 이용하여 시력을 측정하였고 안압과 전방부염증, 백내장의 진행 정도를 알기 위해 세극등검사를 실시하였다.

Table 1. The characteristics of patients in the study groups

	Combined	PDT only	p-value
M: F	8:9	7:8	0.691
Age (years)	69.0 ± 10.7	65.5 ± 7.2	0.297
Classic : Occult	8:9	7:8	0.691
Lesion size (µm)	2847 ± 976	3193 ± 1869	0.509

Mean ± standard deviation

The characteristics of the subjected patients for this study were categorized into the two research groups; (1) combined therapy, (2) PDT therapy only. First group of patients were treated with intravitreal triamcinolone acetonide and photodynamic therapy(PDT). And the patients in the second group received PDT therapy only. The differences between the two groups were not significant.

형광안저촬영과 공간섭단층촬영(OCT)을 시행하여 맥락막신생혈관의 호전이나 악화를 판단하여 재치료의 기준으로 삼았다. Modified ETDRS chart로 측정한 시술 전 시력과 시술 후 3개월의 시력을 Table 2에 표시하였다. 복합치료군은 4.2 ± 18.7 letter 증가, PDT치료군은 1.5 ± 11.8 letter 증가로 수치상으로는 복합치료군이 더 좋은 결과를 나타냈으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(Table 2, $p=0.644$).

이미 발표된 다른 논문들과 같은 방법으로 비교하기 위해 시술 후 3개월 시력을 시력표 상 세 줄 이상 시력이 호전, 세 줄 이상 시력 저하, 그리고 그 사이의 세 군으로 나누어 조사한 결과 두 군 간의 시력변화는 통계학적으로 차이가 없었다(Figure 2).

시술 후 3개월의 각 군의 형광안저촬영결과는 형광누출증가, 형광누출유지, 형광누출감소로 나누어 비교하였고(Figure 3), 공간섭단층촬영도 망막두께증가, 유지, 감소로 나누어 비교한 결과 형광안저촬영과 공간섭단층촬영 모두에서 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Figure 4, $p<0.05$).

Table 2. Changes in visual acuity of the patients before and after treatment

	Pre-treatment	Post-treatment 3 months	Change of visual acuity
Combined	14.3 ± 13.9	18.5 ± 20.5	4.2 ± 18.7
PDT only	13.4 ± 15.1	14.9 ± 18.8	1.5 ± 11.8
p-value	0.861	0.620	0.644

Mean ± standard deviation

Changes in visual acuity of the patients before and after treatment were scored by the methods of treatment. Combined therapy was treated with intravitreal triamcinolone acetonide and photodynamic therapy(PDT). And other was grouped in PDT therapy, who received PDT only. Visual acuity was measured by the use of modified ETDRS chart and which was described in this table by numbers of letters on chart. Differences between the two groups were not significant.

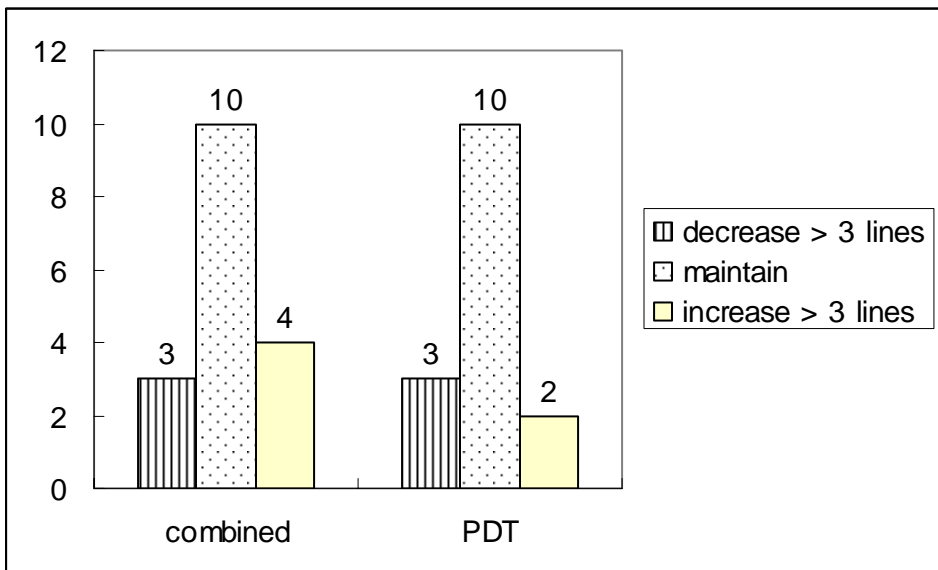


Figure 2. The changes in visual acuity 3 months after the treatment were scored by the use of modified ETDRS chart. Visual acuity change was categorized into 3 classes. Lost of more than 3 lines (decreased), got more than 3 lines (increased) and any change within 2 lines (maintained). One line in modified ETDRS chart has 5 letters. No statistically significant differences were found($p>0.05$).

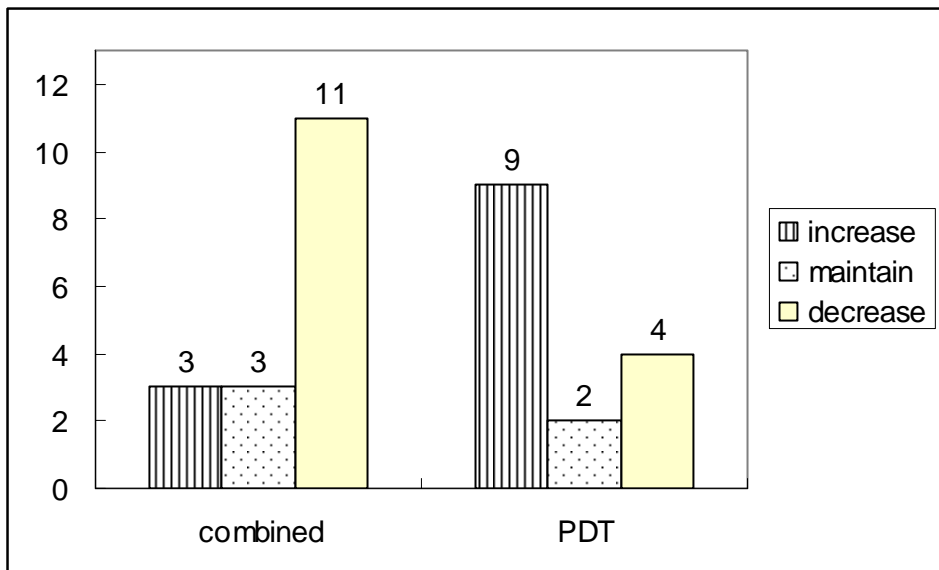


Figure 3. Change in fluorescent leakage 3 months after the treatment. The changes in fluorescent leakage from choroidal neovascularization in fluorescein angiography after 3 months of treatment were analyzed. The results were divided into 3 groups; increased, decreased and maintained in the leakage of fluorescent. The differences between those patient groups participated in this analysis from the previous research groups were statistically significant($p < 0.05$).

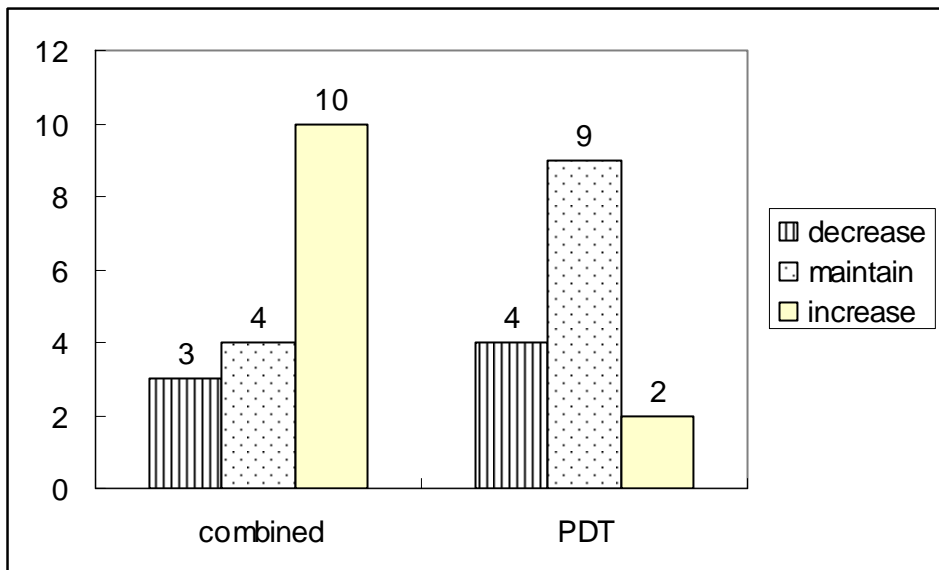


Figure 4. Changes in macular edema by optical coherent tomography 3 months after the treatment. Changes in macular edema of the patients by optical coherent tomography were categorized into 3 groups; increased, decreased and maintained. Statistically significant differences were noted between the two groups($p < 0.05$).

모든 경우에서 안구 내 염증은 발생하지 않았다. 복합치료 시술 후 1안에서 백내장이 진행하였다. 안압이 상승하여 약물치료를 시행 받은 경우가 1안이 있었다. 하지만 평균안압은 두 군 간의 차이가 없었다(Table 3).

복합치료군 17안 중 2안에서 시술 후 3개월의 추적관찰 시 망막하출혈이 관찰되었다. 시술 후 3개월의 형광안저촬영상 3안에서 형광누출의 증가를 보였으나 그 중 2안은 망막하출혈의 증가로 재치료를 시행 받지 못하였고 1안 만이 첫 치료 3개월 후 재치료를 시행 받았다. PDT치료군 15안 중에서는 8안이 시술 후 3개월에 재치료를 시행 받아 두 군 간의 차이를 보였다(Table 4).

Table 3. Intraocular pressure before and after treatment

	Pre treatment (mmHg)	Post treatment (mmHg)	p-value
combined	15.1 ± 2.8	16.4 ± 3.1	0.053
PDT only	12.9 ±3.0	15.3 ±3.1	0.036
p-value	0.027	0.190	

The changes in intraocular pressure 3 months after the treatment were analyzed by the method of applying two different treatments; combined and PDT only. For the first group, combined treatment was applied with intravitreal triamcinolone acetonide and photodynamic therapy(PDT). And the second group received PDT therapy only. No statistically significant differences were noted.

Table 4. Fluorescent leakage and retreatment rate.

	Cases with increased fluorescent leakage	Cases required retreatment
Combined	3/17	1/17
PDT only	8/15	9/15

Retreatment rate 3 months after the initial treatment and fluorescent leakage in fluorescein angiography were comparatively evaluated by the method of treatment. Three eyes in combined therapy group showed increased fluorescent leakage, and two of those were not treated due to thick subretinal hemorrhage. One eye in PDT group did not show any increased fluorescent leakage but treated again by increased macular edema on optical coherent tomography.

IV.

서구에서 가장 흔한 시력상실의 원인이며 한국에서도 점차 그 유병률이 증가하고 있는 연령관련황반변성에서 발생한 황반하맥락막신생혈관에 대해서는 지금까지 레이저광응고술, 약물학적요법, 방사선요법, 황반하수술 등 여러 가지 치료법이 개발되었으나 효과가 좋지 못하였다. 2000년도부터 미국 FDA 공인을 받고 국내에서 시작된 verteporfin을 이용한 광역학치료는 심한 시력상실의 위험을 줄일 수 있는 유일한 치료법이지만 치료 대상이 한정적이고 치료 후에도 시력의 호전을 기대할 수 없어 현재 다른 치료법들이 개발 중이다.

현재 대안으로서 제시되고 있는 다른 치료법들은 주로 약물학적 요법으로서, 맥락막신생혈관의 발생과 성장을 막는 것을 목적으로 하고 있으며 그 중 대표적인 약물이 스테로이드이다. 스테로이드는 전신적으로 투여할 경우 심각한 부작용이 생길 수 있기 때문에 국소적으로 투여하는 것이 권장되는데 망막에 높은 농도의 약물이 도달하도록 하기 위해서는 점안액으로는 불가능하고 구후주사나 유리체강 내 주사, 안구 내 임플란트 등의 방법이 시도되고 있다.

본 연구에서 사용한 유리체강 내 주사법은 안구 내에 국소적으로 높은 약물 농도를 만들 수 있으며 백내장발생이나 일시적인 안압상승 이외에는 큰 부작용이 없는 것으로 보고되어 임상적으로 널리 쓰이고 있는 시술방법이다.

본 연구에서 연령관련황반변성에서 발생한 황반하맥락막신생혈관에 대하여 광역학치료와 유리체강 내 스테로이드주입술을 동시에 시행하고 그 결과를 광역학치료만 시행한 군과 비교하여 유리체강 내 스테로이드주입술의 효과를 알아본 결과, 시술 후 3개월의 시력변화를 보면 복합치료군에서 4.2 ± 18.7 letter의 증가를 보여 PDT치료군의 1.5 ± 11.8 letter에 비해 향상된 결과를 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2, $p=0.644$). 시력변화를 세 군으로 나누어 비교하였을 경우도 역시 유의한 차이를 보이지 않았다(Figure 1).

본 연구의 결과는 기존의 문헌에서 본 연구와 같은 복합치료법을 시행하였을 때 7%에서 시력의 호전을 보이고, 50%가 시력 유지, 43%가 3줄 이상의 시력저하를 보인다는 결과³²와 비교하여 시력호전의 정도가 더 큰 것을 알 수 있다. 이 문헌에서는 비교군을

따로 두지 않았기 때문에 미국의 TAP study, VIP study와 비교하여 복합치료가 더 좋은 결과를 보였다고 하였으나 본 연구에서는 광역학치료만을 시행한 군의 결과와 비교하였을 때 통계학적으로 유의한 차이를 볼 수 없었다.

미국의 TAP study와 VIP study는 서양인을 대상으로 한 연구이므로 본 연구와는 적절히 비교할 수가 없고 일본에서 64명 64안을 대상으로 광역학치료를 시행하여 시술 후 3개월에 15%에서 시력표 상 3줄 이상의 시력호전, 82%에서 시력 유지를 나타냈으며 단지 3%만이 3줄 이상의 시력저하를 보였다는 결과³⁶와 비교해 볼 수는 있겠지만 초기 평균 시력이 약 50 letters로서 본 연구의 초기 평균 시력인 약 14 letters보다 좋고, 추적관찰기간이 일년으로 본 연구보다 장기간인 것 등 여러 가지 조건이 다르다는 것을 생각해야 하겠다.

복합치료와 PDT치료를 비교했을 때 차이가 있는 것으로 나타난 망막부종의 감소와 형광누출의 감소는 다른 연구들²⁸⁻³⁰에서 이미 밝혀진 대로 스테로이드의 단기적인 효과로 백혈구의 혈관신생인자 유리를 막음으로써 신생혈관의 진행을 막고 누출을 줄일 수 있었을

것으로 추론되며 이것이 시술 후 3개월의 재치료율이 복합치료군에서 더 낮은 이유로 생각된다. 다만 스테로이드는 약효가 없어질 때까지 단기적인 효과만을 나타내므로 추후 6개월 이상의 장기추적관찰을 한다면 재치료율이 달라질 수 있을 것이다.

Optical coherent tomography를 사용하면 망막의 두께를 정확하게 측정할 수 있으나 본 연구에 포함된 환자들은 시술 전 자료가 소실되어 측정이 불가능하였다. 따라서 불가피하게 망막부종을 증가, 감소, 유지로 간략하게 분류하여 비교하였다.

합병증으로 복합치료군중 2안에서 백내장이 발생하였다. 이미 발표된 연구³⁴에 의하면 유리체강 내 스테로이드 주사는 술 후 1년이 지났을 때 백내장을 50% 더 진행시킬 수 있어 시력에 영향을 미칠 수 있다고 하였다. 본 연구에서 백내장은 아직 수술을 시행하지 않았으며 따라서 백내장으로 인한 시력저하는 고려되지 않아 추후 백내장 수술 후 시력을 재 측정한다면 시력이 호전될 수 있을 것이다.

스테로이드 주입술의 또 다른 부작용 중 하나인 안압의 상승은 본 연구에서는 1안에서만 나타났으나 다른 문헌들^{29,37,38}은

25%~41%의 안압상승을 보고하고 있으므로 장기적인 추적관찰을 한다면 안압상승률이 달라질 수도 있을 것이다.

본 연구에서 유리체강 내 스테로이드 주입술을 광역학요법과 동시에 시행하였을 때 시력 면에서 효과가 없는 것으로 나타났다. 연령관련황반변성에서 발생한 맥락막신생혈관에 대해 유리체강 내 스테로이드주입술 단독으로 치료한 다른 연구결과들은 시력개선 효과 크지 않은 것으로 나타났으나²⁸⁻³⁰ triamcinolone acetonide의 양을 25mg으로 증량시킨 한 연구만이 의미 있는 시력의 호전을 보였다.³⁹ 따라서 본 연구에서 사용한 4mg의 주입량이 일반적으로 쓰이는 양이기는 하지만 맥락막신생혈관을 완전히 치료하기에는 부족한 양이 아닌가 의심스럽다. 추후 25mg의 양으로 유리체강 내 주입술을 시행하여 효과를 알아보아야 할 것이다.

PDT 군의 결과와 복합치료군의 결과를 비교하여볼 때 유리체강 내 스테로이드주사가 단지 추가적인 효과만 있는지 복합치료의 상승작용이 있는지 알아보기 위해서는 유리체강 내 스테로이드주사만을 단독으로 시행하여 그 결과를 비교해 보아야

하지만 현재 연령관련항반변성에 대해 유리체강 내 스테로이드주사의 효과가 확실하지 않아 환자에게 광역학치료 없이 단독으로 시행하기에는 윤리적인 문제가 있어 치료의 상승작용은 알아볼 수 없었다.

본 연구에서 추적관찰기간이 3개월로써 단기결과만을 분석하였지만 유리체강 내 triamcinolone acetonide를 주사하였을 때 반감기가 18일이라는 보고가 있어⁴⁰ 스테로이드의 효과를 보기에는 충분한 기간으로 생각된다. 하지만 또 다른 보고³⁷에 의하면 안구 내 triamcinolone acetonide의 농도가 술 후 4개월까지 유의한 수준으로 유지된다는 의견도 있어 좀 더 긴 추적관찰을 하는 것도 의미가 있을 것이다. 또한 대조군을 설정하기는 하였지만 더욱 완벽한 비교를 위해서는 위약을 주사하는 것을 시도해 보았어야 할 것이며 추후 더 많은 숫자의 환자를 대상으로 1년 이상의 추적관찰기간을 두고 전향적인 연구를 시행하여야만 이 복합치료에 대한 정확한 판단을 내릴 수 있을 것이다.

V.

본 연구에서는 연령관련황반변성에서 발생한 맥락막신생혈관에 대해 verteporfin을 이용한 광역학치료와 유리체강 내 triamcinolone acetonide 주사를 동시에 실시하고 광역학치료만을 시행한 군과 비교하여 유리체강 내 triamcinolone acetonide 주사의 치료 효과를 알아보려고 하였다.

복합치료군과 PDT치료군의 시술 후 3개월 결과를 비교해 본 결과 시력과 시력의 변화는 차이가 없었으나, , 형광안저촬영 상의 형광누출과 공간섭단층촬영에서 보이는 망막부종은 유의하게 감소하였다. 또한 시술 후 3개월의 재치료율은 복합치료군에서 6%, PDT 치료군에서 53.3%로 큰 차이를 보였다.

따라서 연령관련황반변성에서 발생한 맥락막신생혈관에 대해 verteporfin을 이용한 광역학치료와 유리체강 내 triamcinolone acetonide 주사를 동시에 실시하는 경우 광역학치료만을 시행한 군과 비교하여 시력예후에는 영향이 없지만 신생혈관의 활동성이 낮아져 단기적으로 재치료율을 감소 시킬 수 있다.

이러한 결과는 triamcinolone acetonide의 단기적인 항염증작용에

의한 것으로 생각되며 정확한 치료효과를 알기 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 전향적인 비교-대조군 연구를 시행하여야 할 것이다.

1. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-943.
2. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal PE, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991;98:1128-1134.
3. Ferris FL III. Senile macular degeneration : Review of epidemiologic features. *Am J Epidemiol* 1983;118:132-151.
4. Ferris FL III, Fine SL, Hyman LA. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-1642.
5. Bressler SB, Bressler NM, Fine SL, Hillis A, Murphy RP, Olk RJ, et al. Natural course of choroidal neovascular membranes within the foveal avascular zone in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1982;93:157-163.
6. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular

degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988;32:375-413.

7. Guyer DR, Fine SL, Maguire MG, Hawkins BS, Owens SL, Murphy RP. Subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. visual prognosis in eyes with relatively good visual acuity. *Arch Ophthalmol* 1986;104:702-705.

8. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1220-1231.

9. Hart PM, Chakravarthy U, MacKenzie G, Archer DB, Houston RF. Therapy for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration : results of follow up in a non-randomized study. *Br J Ophthalmol* 1996;80:1046-1050.

10. Finger PT, Berson A, Szechter A. Ophthalmic plaque radiotherapy for age-related macular degeneration associated with subretinal neovascularization. *Am J Ophthalmol*

1999;127:170-177.

11. Marcus DM, Peskins E: the AMDRT Research Group. The age-related macular degeneration radiotherapy trial (AMDRT): one year results from a pilot study. *Am J Ophthalmol* 2004;138:818-828.

12. Bergink GJ, Hoyng CB, van der Maazen RW, Vingerling JR, van Daal WA, Deutman AF. A randomized controlled clinical trial of the efficacy of radiation therapy in the control of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: radiation versus observation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:321-325.

13. Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB. Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy : a pilot study. *Br J Ophthalmol* 1993;77:265-273.

14. Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, Ibanez HE, Dhaliwal RS. Visual reports after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1994;101:1384-1396.

15. Phamacological Therapy for macular degeneration Study Group. Interferon alfa-2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997;115:865-872.
16. D 'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Sci USA* 1994;91:4082-4090.
17. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, Gragoudas ES, Ferrara N, Folkman J, et al. Inhibition of VEGF prevents ocular neovascularization in a non-human primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:66-71.
18. Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, Michaud N, Flotte TJ, Birngruber R. Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. *Ophthalmology* 1994;101:1953-1961.
19. Allison BA, Pritchard PH, Levy JG. Evidence for low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivative. *Br J Cancer* 1994;69:833-839.

20. Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with Verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:195-214.
21. Aneline BM, Hasan T, Redmond RW. The effects of aggregation, protein binding and cellular incorporation on the photophysical properties of benzoporphyrin derivative monoacid ring A (BPDMA). *Photochem Photobiol* 1995;30:161-169.
22. Aveline BM, Hasan T, Redmond RW. Photophysical and photosensitizing properties of benzoporphyrin derivative monoacid ring A (BPD-MA). *Photochem Photobiol* 1994;59:328-335.
23. Richter AM, Waterfield E, Jain AK, Canaan AJ, Allison BA, Levy JG. Liposomal delivery of a photosensitizer, benzoporphyrin derivative monoacid ring A (BPD), to tumor tissue in a mouse tumor model. *Photochem Photobiol* 1993;57:1000-1006.
24. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, Pournaras CJ,

Laqua H, Barbazetto I, et al. Photodynamic therapy with Verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration : results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. Arch Ophthalmol 1999;117:1161-1173.

25. Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, Laqua H, Barbazetto I, Gragoudas ES, et al. Photodynamic therapy with Verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneraion : results of retreatment in a phase 1 and 2 study. Arch Ophthalmol 1999;117:1177-1187.

26. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration with verteporfin : one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP Study group) Arch Ophthalmol 1999;117:1329-1345.

27. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. 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.

28. Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, Billson FA. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: a pilot study. *Aust N Z Ophthalmol* 1995;23:293–298.

29. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:244–250.

30. Challa JK, Gilles MC, Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, Billson FA. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust N Z Ophthalmol* 1998;26:277–281.

31. Ishibashi T, Miki K, Sorgente N, Patterson R, Ryan SJ. Effect of intravitreal administration of steroids on experimental

subretinal neovascularization in the subhuman primate. Arch Ophthalmol 1985;103:708-711.

32. Schlaegel TF. Ocular histoplasmosis. New York. NY: Grune & Stratton; 1977.

33. Danis R, Bingaman DP, Yang Y, Ladd B. Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide. Ophthalmology 1996;103:2099-2104.

34. Rechtman E, Danis RP, Pratt LM, Harris A. Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2004;88:344-347.

35. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, Photocoagulation for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 1985;103;1796-1806.

36. The Japanese Age-related Macular Degeneration Trial (JAT) Group. Japanese Age-related Macular Degeneration Trial: 1-

year Results of Photodynamic Therapy with Verteporfin in Japanese Patients With Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1049-1061.

37. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, Lou W, Penfold P, Chua W, et al. A randomized clinical of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121:667-673.

38. Wingate RJ, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999;27:431-432.

39. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, Sauder G, Panda-Jonas S, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003;87:462-468.

40. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peter GB 3rd, Miller M.

Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone
acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology*
2003;110:681-686.

Abstract

The Effect of Combined Therapy of Photodynamic Therapy
and Intravitreal Triamcinolone Acetonide on Choroidal
Neovascularization in Age-related Macular Degeneration

Hyun Sub Oh

Department of Medicine

Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Oh Woong Kwon)

Age-related macular degeneration is the leading cause of irreversible visual loss in the West, and is currently increasing in Korea. Age-related macular degeneration is divided into the atrophic type and exudative type. And severe visual loss is usually caused by exudative macular degeneration with choroidal neovascularization. Currently, photodynamic therapy with verteporfin has been verified as an effective and safe treatment

for subfoveal choroidal neovascularization of the eye. Intravitreal triamcinolone acetonide is relatively safe and has a promising effect on neovascular exudative age-related macular degeneration also.

This study was done to evaluate the safety and visual outcome of intravitreal triamcinolone acetonide combined with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration.

We evaluated 32 eyes of 32 patients that have choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. The patients were divided into two groups. The study group received photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetonide (combined group) and the control group received photodynamic therapy only (PDT group). Three months after treatment, no difference was detected between the two groups in visual acuity changes ($p > 0.05$), but the leakage in fluorescein angiography and macular edema in optical coherent tomography

was found to be decreased($p<0.05$). The percentage of number of patients required for retreatment(6.0%) in combined group after 3 months was compared with that in the PDT group(53.3%).

In conclusion, photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone acetonide to choroidal neovascularization seems to be the first choice of treatment, the retreatment rate at 3 months in combined group was significantly lower than PDT group. These results may be due to the short term anti-inflammatory effect of steroids.

.....

Key Words: age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, photodynamic therapy, intravitreal triamcinolone acetonide