

## 고도근시에 의한 망막 신생혈관에 대한 인터페론 alpha 2a의 임상효과

이인성 · 윤영두 · 권오웅

= 요약 =

고도근시에 의한 망막 신생혈관의 치료에서 레이저 광응고술은 망막 및 맥락막의 퇴행성 변화로 레이저치료시 황반부의 중심와를 결정하는데 어려움이 많고, 신생혈관이 중심와를 포함해서 생기는 경우가 많고, 치료후 위축성 반흔이 중심와까지 침범하는 경우가 많아서 레이저치료의 적용에 어려움이 많다.

그러나 인터페론 alpha 2a가 혈관증식을 억제할 수 있음이 밝혀진 이후 치료가 곤란한 고도 근시에 의한 망막 신생혈관에 대해 인터페론의 적용 가능성이 제기되고 있다. 저자들은 고도 근시에 의한 망막 신생혈관증으로 진단받고 인터페론 평균 총용량  $75 \times 10^6$  단위를 6주 내지 8주간 나누어서 투여 후 3개월 이상 추적 관찰한 15명 16안과 인터페론으로 치료를 하지않은 9명 12안을 대상으로 신생혈관의 활동성과 시력에 대한 효과를 알아보았다. 평균 추적관찰기간은 인터페론 투여군은 11개월이었고, 인터페론 비투여군은 10개월이었다.

인터페론으로 치료한 16안 중에서, 9안(56%)에서 신생혈관의 활동성이 감소하였으며 7안(44%)에서 시력이 호전되었다. 반면에 인터페론 치료를 하지않은 12안 중에서 신생혈관의 활동성이 감소한 경우는 없었으며, 1안(6%)에서만 시력 호전이 있었다. 인터페론 alpha 2a요법은 레이저 광응고술을 시행할 수 없거나 시행하더라도 치료효과가 적은 고도근시에 의한 망막 신생혈관증에서 시도해 볼 수 있는 치료방법으로 생각된다(한안지 37:1453~1459, 1996).

= Abstract =

### Effect of Interferon alpha 2a on Retinal Neovascular Membrane in High Myopia

In sung Lee, M.D., Young doo Yoon, M.D., Oh Woong Kwon, M.D.

<접수일 : 1996년 5월 15일, 심사통과일 : 1996년 8월 8일>

연세대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

본 논문의 요지는 1996년 제 76차 춘계학술대회에서 구연 발표되었음.

Despite the progress in the treatment of the subretinal neovascular membrane (SRNVM) by the development of laser photocoagulation, it has been reported difficult to manage with laser photocoagulation on which developed in high myopic eyes: first, their location in relation to the foveola is usually difficult to discriminate; second, subretinal neovascular membrane develops very close to the foveola; third, the atrophic photocoagulation scar may extend to the foveola.

The interferone alpha 2a has been known to suppress angiogenetic activity, and its application to subretinal neovascular membrane in high myopia has been suggested.

The effect of interferon alpha 2a on neovascular membrane in high myopia was investigated by the authors. Subjects included 16 eyes with interferon treatment and 12 eyes as control who had been followed for 3 months or longer. The median total dose in these patients was  $75 \times 10^6$  units, given over a six- to eight-week period. In the interferon treatment group, the activity of neovascular membrane decreased in 9 eyes(56%) and the visual acuity improved in 7 eyes(44%). In contrast, the control group showed a sustained activity of neovascular membrane and the visual acuity was improved in only one eye(6%).

Therefore, interferon alpha 2a can be considered as an alternative method in the management of the some subretinal neovascular membrane in high myopia which is resistant to the other treatment(J Korean Ophthalmol Soc 37:1453~1459, 1996).

**Key Words** : Interferon , Laser , Neovascularization

고도 근시는 점진적인 안 축장의 증가와 함께 망막과 맥락막에 퇴행성 변화를 일으키는 질환으로, 특히 지속적인 안 축장의 증가와 망막 및 맥락막의 퇴행성 변화는 Bruch막(Bruch's membrane)파열을 가져오고, 망막 위축 현상을 가져오며, 여기서 망막 신생혈관이 잘 생기며 이러한 망막 신생혈관은 출혈과 섬유화 등을 일으켜 안구내의 구조적 이상을 유발하고 궁극적으로 시력저하를 가져온다<sup>1)</sup>. 망막 신생혈관에 대한 치료로는 보존적 요법과 레이저 광응고술이 시행되어져 왔으나 최근에 인터페론 alpha 2a가 혈관내피세포의 이동을 억제하고 내피세포에 대한 성장인자의 수용기를 차단하여 혈관증식을 억제할 수 있음이 알려진 후 고도근시에서 생긴 신생혈관등과 같이 레이저 광응고술을 실시하기 어려운 경우에 인터페론 alpha 2a를 주사하여 신생혈관 형성을 억제하려는 방법이 시도되고 있다.

이에 저자들은 고도근시에서 생긴 신생혈관의 치료

로서 인터페론 alpha 2a를 투여하고 전후의 시력과 신생혈관의 활동성 등을 평가하여 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

신촌 세브라스 병원에서 고도 근시에 의한 망막 신생혈관 환자중 인터페론 alpha 2a를 투여 받은 환자와 인터페론 치료를 하지않고 경과관찰한 환자중 3개월 이상 추적관찰이 가능하였던 환자를 대상으로 하였다. 인터페론 투여군은 15명 16안을 대상으로 하였고, 비투여군은 9명 12안을 대상으로 하였다. 투여한 인터페론 alpha 2a는 제일제당이 국내에서 생산한 제품을 사용하였다.

인터페론 alpha 2a 치료군은 투여하기 전에 혈액 검사, 간 기능검사, 소변검사, 흉부 X-선 검사, 안저검사, 시력검사 그리고 형광안저 촬영을 시행하여 망막 신생혈관의 유무를 조사하고 신생혈관이 있는

경우 그 크기와 범위를 도형화하였으며, 인터페론 비투여군은 경과관찰동안 시력검사와 형광안저 촬영을 시행하여 망막 신생혈관의 변화를 조사하고 경과 관찰동안 신생혈관의 변화정도를 도형화하였다.

인터페론 치료군에서 주사방법은 체표면적 1m<sup>2</sup>당 인터페론 300만 단위를, 격일로 6주 내지 8주동안 나누어서 평균 총용량 75×10<sup>6</sup>단위를 피하주사하였으며 초기부작용을 줄이기 위해 처음 2회는 1m<sup>2</sup>당 150만 단위를 주사하였다<sup>4,6)</sup>. 인터페론 투여군과 비투여군의 각각의 환자에서 매 2주마다 시력과 형광안저 촬영을 통한 신생혈관의 활동성을 평가하였고, 인터페론 투여군에서는 2주마다 환자 외래내원 시 말초혈액검사와 간 기능검사를 시행하여 약물에 의한 부작용 여부를 검사하였다. 평균 추적관찰기간은 인터페론 투여군은 11개월이었고, 인터페론 비투여군은 10개월이었다.

인터페론 투여군에서는 투여전과 투여후의 형광안저 사진을 비교하여 신생혈관의 호전정도를 평가하였으며, 투여전과 투여후의 시력을 비교하여 시력의 변화를 평가하였다. 인터페론 비투여군에서는 경과관찰동안 실시한 형광안저 사진을 비교 평가하였으며, 경과관찰동안의 시력 변화를 평가하였다. 시력변화는 Snellen씨 시표상 2줄 이상 증가된 경우를 호전, 2줄 이상 나빠진 경우를 악화, 그사이를 변화없음으로 하였다. 인터페론을 투여한 군과 투여하지 않은 군에서 형광안저 촬영상에서 신생혈관의 호전정도를 비교하여 보고, 또한 두 군간의 시력개선 정도를 비교하여 보았으며, 유의성이 있는지는 chi-square test을 이용하여 통계학적 검증을 실시하였다.

### 결 과

대상환자 24명 28안중 인터페론 치료를 받은 군이 15명 16안이고, 인터페론 치료를 받지않은 군이 9명 12안 이었으며 평균연령은 42세이고, 남자는 5명 여자는 19 명이였다. 연령 별로는 30대가 10명 (42%)으로 가장 많았다(Table 1). 평균 추적관찰기간은 인터페론 투여군은 11개월이었고, 인터페론 비투여군은 10개월로써 두군간에 큰 차이는 없었다.

고도근시에 의한 망막 신생혈관 환자중 인터페론으로 치료한 15명 16안을 치료후 실시한 형광안저촬영

Table 1. Distribution of age and sex

Age	Sex	
	M	F
20-29		2
30-39	2	8
40-49	2	3
50-59	1	4
60-69		2
Total	5	19

Fig. 1. At interferon no treatment case. Dye leakage is noted at subfoveal area.

Fig. 2. At interferon no treatment case after 3 months later. Dye leakage is increased compared to 3 months earlier.

**Table 2.** The change of fluorescein angiographic finding in high myopia with SRNVM between interferon treatment and no treatment group

Activity of SRNVM*	Treatment		Total
	INF+ Treatment	INF Non Treatment	
Improved	9	0	9
No change	4	4	8
Worsened	3	8	11
	16	12	28

p<0.05

\*SRNVM : Subretinal neovascular membrane

+INF: interferone alpha 2a

**Fig. 3.** At interferon treatment case. Dye leakage is noted at subfoveal area before interferon injection.

영사진상 신생혈관막의 조영제의 유출이 감소한 경우가 9안(56%)이었으며 (Fig 3, 4, 5) 변화가 없었던 경우가 4안(25%), 조영제 유출이 심해진 경우가 3안(19%)이었다. 반면에 인터페론 치료를 하지않은 9명 12안 중에서 추적관찰 동안 실시한 형광안저 사진상에서 신생혈관막의 조영제의 유출이 감소한 경우는 없었으며, 변화가 없었던 경우가 4안(33%), 조영제 유출이 심해진 경우가 8안(67%)이었다 (Fig 1, 2).

형광안저 촬영 소견상에서 호전을 보인 9안 중에서 4안은 2개월경부터 호전을 보이기 시작했고, 3안은 3개월경부터 호전을 보이기 시작 했으며, 2안은

**Fig. 4.** 2 month later after interferon injection. Dye leakage is reduced slightly compared to pretreatment state.

9개월 경부터 호전을 보였다.

이상의 결과에서 인터페론으로 치료한 군이 치료 후 평균 3.9개월경 부터 통계학적으로 유의있게 형광안저 촬영 소견상 호전이 있었다 (Table 2).

고도근시에 의한 망막 신생혈관 환자중 인터페론으로 치료한 15명 16안을 치료전과 치료시작후 2주마다 3개월동안, 그리고 그후 3개월마다 추적관찰 동안 실시한 시력 검사에서 snelen 시표에서 2칸 이상의 시력 개선이 있었던 경우가 7안(44%), 변화가 없었던 경우가 8안(50%)이었고 snelen시표에서 2칸 이상의 시력악화가 있었던 경우가 1안(6%)이었다. 반면에 인터페론 치료를 하지않은 9명 12안 중

**Table 3.** Change of visual acuity in high myopia with SRNVM between interferon treatment and no treatment group. At interferon treatment group, there were statistically significant difference in visual acuity improvement after interferon treatment

V/A*	Treatment		Total
	INF+ Treatment	INF Non Treatment	
Improved	7	1	8
No change	8	6	14
Worsened	1	5	6
	16	12	28

p<0.05

\*V/A: Visual acuity

+INF: interferone alpha 2a

SRNVM: Subretinal Neovascular membrane

**Table 4.** After interferon treatment, side effects is manifested as follows

Content	Events	Rate
Fever	11	73.3%
Chilling	11	73.3%
Myalgia	10	66.6%
Fatigue	10	66.6%
Nausea	7	46.6%
Decreased appetite	6	40.0%
Hair loss	2	13.3%

Increased liver enzyme none

**Fig. 5.** 3 months later after interferon injection.

Dye leakage is reduced compared to 2 month after interferon injection.

에서 추적관찰 동안 실시한 시력 검사에서 snellen 시표에서 2칸 이상의 시력 개선이 있었던 경우가 1안(8%)이었으며, 변화가 없었던 경우가 6안(50%), 시력 검사에서 snellen 시표에서 2칸 이상의 시력 악화가 있었던 경우가 5안(42%)이었다. 이상의 결과에서 인터페론으로 치료한 군이 통계학적으로 의의있게 시력호전이 있었다(Table 3). 인터페론 투여군에서 투여후 시력개선을 보이기 시작하는 시점은 투여후 평균 3.9개월이었다.

인터페론 치료군에서 2주마다 실시한 형광안저 촬

영 소견상에서 호전을 보이기 시작한 시점은 평균 3.9개월 이었고, 형광안저 촬영소견상에서 호전을 보인 경우 신생혈관막의 감소와 조영제 누출의 감소 소견을 보였으며, 시력호전이 동반된 소견을 보이기도 했다.

인터페론 투여군에서 평균 11개월 관찰기간동안 증상이 호전되거나 변화가 없었던 환자에서 추적관찰동안 악화된 경우는 없었고, 반복 투여한 경우는 없었다.

인터페론 alpha 2a 주사후의 합병증은 미열, 근육통, 구토, 피곤증등과 드물게 탈모증 등의 증상을 보였으나(Table 4), 대개 아무런 치료없이 혹은 간단한 경구 진통제를 복용함으로써 그 증상이 호전되었다.

## 고 찰

고도 근시는 점진적인 안 축장의 증가와 망막 및 맥락막에 퇴행성 변화를 일으키는 질환으로써 특히 지속적인 안 축장의 증가와 망막 및 맥락막의 퇴행성 변화는 Bruch막(Bruch's membrane) 파열을 가져오고, 망막 및 맥락막의 위축 현상을 가져오며, 여기서 망막하 신생혈관이 잘 생기며 이러한 망막하 신생혈관에 의해서 출혈등을 일으키게 되며, 자연적으로 치유되기도 하나 많은 경우 재발하거나 진행되어 시력손상과 황반부 기능저하를 유발한다<sup>4,7)</sup>.

이러한 고도근시에 의한 망막신생혈관에 대해 현재 인정받고 있는 치료로는 레이저를 이용한 광응고술이 시행되고 있다. 그러나 고도근시에 의한 망막신생혈관에 대한 레이저 치료에는 여러 가지 문제점이 있는데, 첫째로 고도근시에서는 망막의 퇴행성 변화로 혈관의 변화가 초래되는데 특히 전황반부 세동맥의 끝 부위가 퇴행성변화를 일으켜 망막 중심부위의 무혈관 부위의 확장이 일어나고, 색소상피의 연속성의 단절로 형광안저 검사에서 누출현상이 보일 수 있으며, 그리고 형광 안저 검사상에서 맥락막 부위의 혈류 감소로 인해서 공막에서의 빛의 반사 현상등으로 레이저 치료시 황반부의 중심좌를 결정하는데 어려움이 있고, 둘째로 레이저 광응고술 후에 레이저 치료를 한 주위로 위축성 반흔이 생기는데 안 축장의 증가에 의한 맥락막의 약화에 의해서 위축성 반흔이 점점 크지며, 중심좌까지 침범할 경우 심한 시력 손실을 초래할 수 있고, 셋째로 대부분의 고도근시에 의한 망막 신생혈관막은 황반부를 포함해서 생기는 경우가 많아서, 레이저 치료의 적용에 어려움이 많다.

최근에 인터페론 alpha 2a가 혈관내피세포의 이동을 억제하고 내피세포에 대한 성장인자의 수용기를 차단하여 혈관중식을 억제할 수 있음이 알려진 후 고도근시에서 생긴 신생혈관등과 같이 레이저 광응고술을 실시하기 어려운 경우에 인터페론 alpha 2a를 주사하여 신생혈관 형성을 억제하려는 방법이 시도되고 있다.

인터페론은 바이러스 감염이나 타 자극에 반응하여 체내에서 자연적으로 생성되는 합성단백질의 일

종으로 생산하는 세포에 따라 알파, 베타 및 감마의 세 종류로 분류되며 베타는 매우 빠른 속도로 비활성화되므로 알파를 이용한 치료가 가장 많이 시도되고 있다.

인터페론의 대표적인 작용은 항 바이러스 작용, 면역조절 작용 및 항 증식 작용이며 임상적으로는 털세포 백혈병(hairy cell leukemia)과 만성 감염 등의 치료에 이용되어져 왔으며 1980년 Boruty-Boye와 Zetter<sup>4,8)</sup>에 의해 인터페론이 종양의 혈관내피세포의 이동을 억제하고 혈관내피세포의 성장인자에 대한 수용체 부위를 차단시켜 종양 혈관 생성을 억제할 수 있음이 밝혀진 후 신생혈관성 질환에 대해 실험적으로 시도되고 있다. White<sup>4,9)</sup> 등은 소아에서 생긴 혈관종에 인터페론을 투여하여 좋은 치료 효과를 보았다고 보고하였다.

Fung은 노인성 황반부 변성에 의해서 생긴 망막신생혈관에 인터페론 alpha 2a를 투여하여 7안 중에서 6안에서 신생혈관의 호전과 시력의 호전을 보였다고 하였고, 김등은 여러 가지 원인에 의해서 생긴 망막 신생혈관증을 가진 20안을 대상으로 인터페론 alpha 2a를 투여하여 7안에서 신생혈관의 활동성이 저하되었고, 6안에서 시력의 호전을 보였다고 하였다<sup>4,9)</sup>.

본 연구에서는 고도근시에 의한 망막 신생혈관증을 인터페론으로 치료한 군과 치료하지 않은 군으로 나누어서 각 군의 신생혈관의 활동성 정도와 시력호전 여부를 비교하여 보았다. 그 결과 인터페론으로 치료한 군이 통계학적으로 유의있게 형광안저 촬영 소견상 호전이 있었고, 또한 통계학적으로 유의있게 시력호전이 있었다. 따라서 인터페론 alpha 2a가 고도근시에 의한 망막 신생혈관의 새로운 치료방법으로 쓰일 수 있다고 생각된다.

인터페론을 이용한 전신적 치료는 과거의 레이저 광응고술에 비해 몇 가지 장점이 있는데 첫째 레이저에 의한 망막조직의 손상을 피할수 있으며 둘째 형광안저 촬영상 명확하지 않거나 그 경계가 불분명한 고도근시에 의한 망막하 신생혈관의 경우에도 치료효과를 기대할수 있고 셋째 레이저 치료 후의 추가적인 사용으로 신생혈관의 재발억제를 기대할 수 있다.

한편 전신적인 인터페론 투여 후 여러 부작용이

생길 수 있으며 대개 피곤증, 무력감, 미열, 구토등과 혈소판 감소증, 백혈구 감소증등의 혈액학적 이상이 흔하게 생기는 것으로 알려져 있다. 인터페론에 의한 합병증은 유아보다 어른에서 더욱 심한 증상을 유발한다고 보고되고 있다.

본 연구에서는 인터페론 투여 후에 미열, 근육통, 구토, 피곤증 등의 합병증이 발생하였으나 대개 아무런 치료없이 혹은 간단한 경구 진통제 복용후 증상이 호전되었다.

본 연구에서 인터페론이 장기간의 효과가 있는지에 대해서는 더 장기간의 추적관찰이 필요하다는 문제점과, 대상안과 대조군이 적고 인터페론의 투여용량과 치료기간이 정립되지 않은 문제점이 있으나, 레이저 광응고술의 적용에 어려움이 많은 고도근시에 의한 망막 신생혈관증에 인터페론 alpha2a가 새로운 치료방법으로 쓰일 수 있을것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Soubrane G, Coscas G : *Choroidal neovascular membrane in degenerative myopia* In: Ryan SJ, ed. *Retina*. 2nd ed, st Louis, Mosby, 1994, pp. 1143-1157.
- 2) Hotchkiss ML, Fine SL : *Pathologic Myopia and choroidal neovascularization*. *Am J Ophthalmol*, 91:177-183, 1981.
- 3) Hampton GR, Kohen D, Bird AC : *Visual Prognosis of Disciform Degeneration in Myopia*. *Ophthalmology* 90:923-926, 1983.
- 4) 김준상, 권오용 : 망막 신생혈관에 대한 인터페론 alpha 2a의 임상효과. *한안지* 35:401-406 1994.
- 5) Fung WE : *Interferon Alpha 2a For Treatment of Age-related Macular Degeneration*. *Am J Ophthalmol* 112:349-350 1991.
- 6) White CW, Wolf SJ, Korones DN, Sondheimer HM, Tosi MF, Yu A : *Treatment of childhood angiomatous diseases with recombinant interferon alfa-2a*. *The journal of Pediatrics* 118:59-66, 1991.
- 7) Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, Trempe CL, Pruett RC, Schepens CL : *Natural History of Choroidal Neovascularization in Degenerative Myopia*. *Ophthalmology* 91:1573-1581, 1984.
- 8) Boye DB, Zetter BR : *Inhibition of Cell Motility by interferon*. *Science* 208:516-518, 1980.
- 9) Jalkh AE, Weiter JJ, Trempe CL, Pruett RC, Schepens CL : *Choroidal neovascularization in Degenerative Myopia : Role of Laser Photocoagulation*. *Ophthalmic surgery* 18:721-725, 1987.