

나이관련황반변성에서 발생한 맥락막신생혈관 환자에서 반복 시행한 광역학치료의 효과

유형곤¹ · 강세웅² · 남우호³ · 고희준⁴ · 곽형우⁵ · 권오웅⁴ · 김시열⁶ · 김인택⁶ · 김하경³ · 김현웅⁷ · 노영정⁸ · 문준웅⁹ · 박규형¹ · 변석호⁴ · 송수정¹⁰ · 안재균¹¹ · 엄부섭¹² · 오재령¹³ · 유승영⁵ · 윤일한⁷ · 이성철⁴ · 이원기⁸ · 이재홍¹⁴ · 이정희¹⁵ · 이지은¹² · 이태곤¹⁴ · 최광주¹⁶ · 함돈일² · 허 걸¹³ · 정 흘¹

서울대학교 의과대학 안과학교실¹, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실², 한림대학교 의과대학 안과학교실³, 연세대학교 의과대학 안과학교실⁴, 경희대학교 의과대학 안과학교실⁵, 경북대학교 의과대학 안과학교실⁶, 인제대학교 의과대학 안과학교실⁷, 가톨릭대학교 의과대학 안과학교실⁸, 건국대학교 의과대학 안과학교실⁹, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 안과학교실¹⁰, 전남대학교 의과대학 안과학교실¹¹, 부산대학교 의과대학 안과학교실¹², 고려대학교 의과대학 안과학교실¹³, 건양대학교 김안과병원 안과학교실¹⁴, 이화여자대학교 의과대학 안과학교실¹⁵, 조선대학교 의과대학 안과학교실¹⁶

목적 : 나이관련황반변성에 속발한 맥락막신생혈관 환자에서 반복시행한 광역학치료(PDT)의 효과 및 안전성에 대해서 알아 보고자 하였다.

대상과 방법 : 나이관련황반변성에 속발한 맥락막신생혈관 환자들 중에서 PDT를 3회 이상 시행받고, 6개월 이상 경과 관찰된 환자들의 임상정보를 17개 병원에서 수집하였다. 첫 PDT 후 12개월과 24개월째 시력변화가 맥락막신생혈관의 형태에 따라 차이가 있는지 분석하였고, 최종시력예후에 영향을 미치는 인자와 PDT의 부작용에 대하여 조사하였다.

결과 : 총 244명(244안)의 환자들이 모집되었다(남자 60%, 나이: 67.7±9.1세, 평균시력: 0.24±0.22). 맥락막신생혈관의 형태는 우세전형적, 소수전형적, 숨은 맥락막신생혈관이 각각 57%, 13%, 24% 이었고, 24개월째 시력호전군은 각각 28%, 38%, 30%이었고, 중등도 시력상실 미만군은 각각 47%, 56%, 65%이었다. 나이와 치료 전 시력은 시력예후와 관련이 있었다(p<0.05). 경미한 부작용이 6.1%에서 발생하였다.

결론 : 나이관련황반변성에 속발한 맥락막신생혈관에 대한 반복적인 PDT가 기존의 전향적인 연구와 비슷한 효과를 보였고, 안전하였다.

〈한안지 48(6):789-798, 2007〉

나이관련황반변성은 서구에서 65세 이상의 노년층에서 심한 시력저하의 주요한 원인이다.¹⁻³ 나이관련황반변성에서 심각한 시력 저하는 대개 맥락막신생혈관에 의해서 발생하게 되는데, 망막의 중심와 아래에서 자라거나 중심와로 진행하는 경우가 많아서 고식적인 아르곤 레이저로서 치료하기가 어렵다.^{4,5} 따라서, 광감각제를 이용한 광역학치료(photodynamic therapy, PDT)가

비교적 안전하고 효과적인 방법으로 알려져 있으며, 현재 임상에서는 verteporfin (Visudyne[®], Novartis)를 이용한 PDT가 맥락막신생혈관의 치료로서 널리 사용되고 있다.^{6,7}

PDT는 광감각제인 verteporfin (6 mg/body surface area (m²))을 정맥주사하고, 15분 기다렸다가 조직응고작용이 없는 약한 적외선 레이저를 조사하여 광화학반응에 의해서 맥락막신생혈관의 폐쇄를 유도하는 치료법이다. Verteporfin은 low density lipoprotein 수용체가 풍부한 신생혈관에 선택적으로 흡수되므로 레이저의 조사에 의한 광화학반응이 신생혈관에 선택적으로 작용하며, 주위 신경망막의 손상을 최소화한다. 그러나, 치료 후 2~3개월 사이에 다시 신생혈관이 개통되거나 재발하기 때문에 많은 경우에서 재치료가 필요하다고 알려져 있다. 최근 외국의 전향적인 다기관 연구에서 나이관련황반변성에 속발한 맥락막신생혈관 환자에서 평균 PDT 횟수가 첫회에 평균 3.5회

〈접수일 : 2007년 1월 22일, 심사통과일 : 2007년 5월 22일〉

통신저자 : 정 흘
서울시 종로구 연건동 28
서울대학교병원 안과
Tel: 02-2072-2438, Fax: 02-741-3187
E-mail: chunghe@snu.ac.kr

* 본 연구의 일부가 2006년 한국망막학회 총회에서 발표되었음.

* 한국 노바티스로부터의 망막학회에 대한 연구비 지원에 의하여 이루어짐.

이며, 5년동안 7.6회로서 맥락막신생혈관의 소멸을 위해서 여러 번의 PDT가 불가피하다는 것을 나타내었다.^{6,8}

우리나라에서도 PDT가 맥락막신생혈관에 대한 표준치료로서 5년 전에 도입되어 널리 사용되고 있다. 국내에서 보고된 연구에 의하면 한국인에서도 나이관련황반변성에 속발한 맥락막신생혈관에 대한 PDT가 시력상실의 위험성을 낮추며, 우세전형적(predominantly classic) 맥락막신생혈관에서 효과적인 병변의 소멸을 위하여 평균 13.7개월 동안 2.46회의 반복적인 PDT가 필요하다고 보고된 바 있다.^{9,10} 그러나, 이들 연구들은 대상환자의 추적관찰기간이 비교적 짧고, 한 기관에 한정된 연구여서 보다 장기적인 다기관 연구가 필요하였다. 따라서, 본 연구에서는 다기관조사를 통하여 우리나라에서 나이관련황반변성에 속발한 맥락막신생혈관에 대하여 PDT를 여러 번(3회 이상) 시행받은 환자들의 치료성과 안전성에 대하여 알아보려고 하였다.

대상과 방법

본 연구는 나이관련황반변성에 속발한 맥락막신생혈관에 대하여 3회 이상 PDT를 시행받은 환자들을 대상으로 치료 효과와 안정성을 조사하기 위하여 전국 17개 대학병원에서 참석한 준비모임을 통해 대상환자 및 제외기준, 치료효과의 판정기준 등의 세부사항을 논의하였다. 이를 바탕으로 증례기록보고양식을 작성하여 각 병원으로 보낸 후, 대상 환자들의 임상정보를 기록하도록 하였으며, 이를 수합하여 결과를 분석하였다. 증례기록보고양식에는 맥락막신생혈관의 형태(우세전형적(predominantly classic), 소수전형적(minimally classic), 숨은(occult without classic)), 치료시기 및 레이저 조사범위(spot size)와 병변의 최대직경(GLD: greatest linear dimension), 정기적인 시력(소숫점시력), 광역학치료 후 맥락막신생혈관의 활성화도, 합병증 등을 기록하도록 하였다. 치료 전 맥락막신생혈관의 형태는 형광안저조영 사진을 바탕으로 각 병원의 연구자에 의해서 이전의 외국의 연구에 근거하여 분류하도록 하였다.^{11,12}

대상환자의 선정기준은 1) 50세 이상의 성인에서 2) 나이관련황반변성에 속발한 맥락막신생혈관으로 3) 3회 이상 PDT를 시행받고, 4) 치료 후 6개월 이상 정기적으로 추적관찰이 가능하였던 환자로 하였다. 경과관찰 중에 맥락막신생혈관에 대하여 PDT와 같이 또는 단독으로 아르곤 레이저치료 또는 유리체강내 스테로이드, 항-VEGF 항체 등을 투여한 경우는 제외하였다. 이전에 다른 안구내 질환의 기왕력이 있거나 현재 치료

중인 환자도 제외하였다. 양안 모두 포함기준에 합당한 경우에는 한 쪽눈만을 포함하였다. TAP 연구와 VIP 연구 등 외국의 전향적인 연구에서 대상환자의 기준에 포함시켰던 초기시력, 병변의 크기, 전체병변에서 맥락막신생혈관이 차지하는 비율은 이번 연구에서는 포함시키지 않았다.

치료 효과를 판정하기 위하여 교정 시력, 병변의 최대직경 및 활성도를 조사하였다. 시력의 표기는 모든 참여 병원에서 가능한 소숫점시력(decimal)을 기준으로 하였다. 병변은 맥락막신생혈관을 포함하여 장액성 망막색소상피박리, 출혈 및 다른 형광차단병변을 포함하도록 하였으며, 병변 부위 중 가장 긴 부분을 구한 후, 카메라 렌즈배율(35도인 경우 2.5, 50도인 경우 1.8)로 나누어 실제 GLD를 산출하도록 하였다. 맥락막신생혈관의 활성화도는 PDT 후 4~8주에 시행한 형광안저조영 사진에 나타난 형광누출의 범위를 기준으로 1단계부터 4단계까지 4단계로 주관적으로 분류하도록 하였는데, 1단계(complete regression)는 맥락막신생혈관이 병변의 경계를 넘지 않고 완전히 사라진 경우, 2단계(partial regression)는 병변의 경계를 넘지 않고, 치료 전 면적의 50% 이하에서 형광누출이 발견되는 경우, 3단계(steady)는 병변의 경계를 넘지 않고, 치료 전 면적의 50% 이상에서 형광누출이 발견되는 경우, 4단계(progression)는 병변의 경계를 넘어서 맥락막신생혈관으로부터 형광누출을 보이는 경우로 각각 정의하였다. PDT의 부작용은 눈과 전신적인 부작용으로 나누어 기술하도록 하였다.

PDT는 모든 참여 병원에서 TAP연구에서 시행하는 방식에 따라 시행하였다.¹² Verteporfin을 6 mg/m²의 용량으로 5% dextrose와 함께 30 ml로 희석하여 10분간에 걸쳐서 정맥주사를 하고, 15분 후에 다이오드레이저(689 nm)를 83초에 동안 600 mW/cm²의 세기(50 J/cm²)로 조사범위가 GLD보다 1000 μm 크게 하였다.

통계분석을 위하여 소숫점 시력을 logMAR시력으로 전환하였으며, 안전수치 50 cm, 안전수치 5 cm, 안전수동의 시력은 각각 20/2000, 20/20000, 20/40000으로 환산하였다.¹³ LogMAR 시력에서 0.1 logMAR의 차이는 ETDRS 시력판에서 한 줄의 시력변화를 나타낸다. 시력변화는 첫 광역학치료 후 12개월과 24개월째 logMAR시력의 변화량을 기준으로 판정하였는데, 한 줄 이상(0.1 logMAR 이상)의 시력상승이 있으면 시력호전군으로, 세 줄 미만(0.3 logMAR 이하)의 시력상실이 있으면 중등도 시력상실 미만군으로, 여섯 줄 미만(0.6 logMAR 이하)의 시력상실이 있으면 심한시력상실 미만군으로 정의하였으며, 맥락막신생혈관

의 형태별로 시력변화를 비교하였다. 최종시력예후는 최종 경과관찰시 logMAR 시력의 변화량으로 정의하였으며, 나이, 치료 전 시력, PDT횟수, GLD가 최종 시력예후에 미치는 영향을 분석하였다.

또한, 맥락막신생혈관의 형태에 따른 환자들의 시력 변화를 외국의 전향적인 연구인 TAP (Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy) 연구, JAT (Japanese AMD trial) 연구, VIP (Verteporfin In Photodynamic Therapy) 연구 등의 결과와 비교하였다.^{7,14-17} TAP과 VIP 연구결과와의 비교성을 높이기 위하여 이들 연구의 환자선정기준에 합당한 경우를 TAP 적합군과 VIP 적합군으로 각각 정의하여, 이를 독립적으로 분석하였다. TAP 적합군은 전형적 맥락막신생혈관 환자 중에서 교정시력 0.1~0.5이고, GLD < 5400 μm 인 경우로, VIP 적합군은 습윤 맥락막신생혈관 환자 중에서 교정시력이 0.2 이상이고 GLD < 5400 μm 인 경우와 전형적 맥락막신생혈관 환자 중에서 교정시력이 0.5 이상이고 GLD < 5400 μm 인 경우로 정의하였다.^{14,17}

통계프로그램은 SPSS 12.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL)를 이용하였다. 첫 PDT후 경과기간에 따른 시력과 광역학치료 횟수에 따른 GLD의 변화는 paired t-test를 이용하여 분석하였다. 맥락막신생혈관의 형태에 따르는 나이, 초기시력, GLD, PDT횟수에 차이

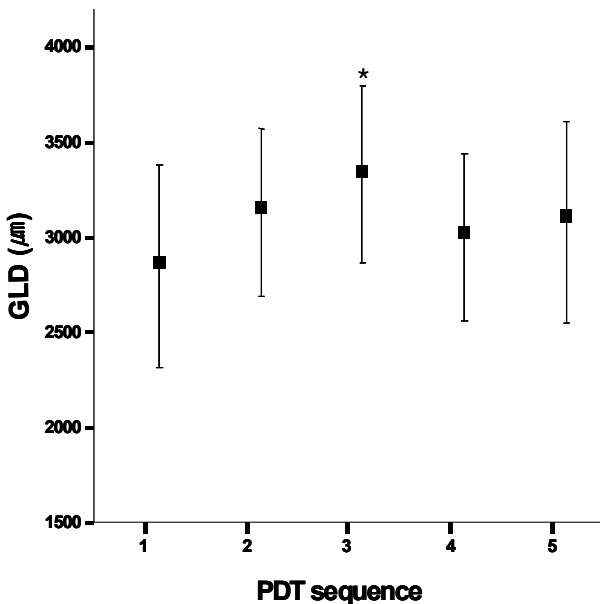


Figure 1. Change of the greatest linear dimension of choroidal neovascularization along multiple (at least 5 times) photodynamic therapy for patients with age-related macular degeneration (n=37). * Significantly increased compared with the baseline level (p=0.041).

가 나는지 알아보기 위하여 oneway ANOVA를 시행하였다. 여러 인자들(나이, 초기시력, 맥락막신생혈관의 형태, PDT 횟수)과 최종시력예후의 관련성에 대해서는 multiple linear regression analysis과 oneway ANOVA로 분석하였다. p<0.05인 경우에 통계적인 의의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

2006년 3월부터 11월까지 전국의 17개 참여 병원으로부터 330안(326명)의 맥락막신생혈관 환자들에 대한 임상정보가 등록되었다. 이중 나이관련항반변성에 속발한 경우는 244안이었다. 나이관련항반변성 환자들 중에서 남자가 145명(59.4%)를 차지하였고, 평균 나이는 67.7 \pm 9.1세였으며, 경과관찰기간은 19.1 \pm 5.6개월이었다. 맥락막신생혈관의 형태별로 우세전형적 맥락막신생혈관 139안(57%), 소수전형적 맥락막신생혈관 32안(13%), 습윤 맥락막신생혈관 59안(24%)이 포함되었다. 소수전형적 맥락막신생혈관 환자들의 나이(70.6세)가 다른 형태의 맥락막신생혈관 환자들에 비하여 유의하게 높았다(p=0.007, post hoc after oneway ANOVA: F=4.673, p=0.010). 치료 전 시력은 0.24 \pm 0.22 (0.1 이하 및 0.5 이상인 경우가 각각 37%와 14%)이었고, 맥락막신생혈관의 형태에 따른 차이는 없었다(F=1.828, p=0.163). GLD는 평균 3173 \pm 173 μm 이었으며, 맥락막신생혈관의 형태에 따른 차이는 없었다(F=0.557, p=0.574).

PDT의 시행횟수는 평균 3.5 \pm 0.8회(3회: 157명, 4회: 53명, 5회: 34명, 6회: 3명)였으며, 맥락막신생혈관의 형태별로는 소수전형적 맥락막신생혈관 환자에서 3.18 \pm 0.54회로, 우세전형적 맥락막신생혈관 환자

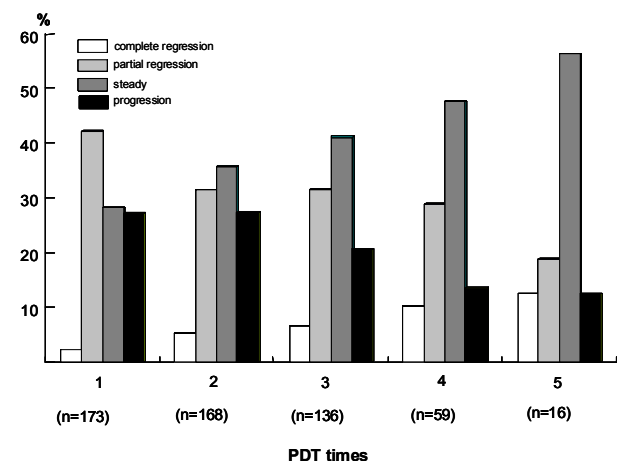


Figure 2. Angiographic outcomes of multiple photodynamic therapy in patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration.

에서 3.61 ± 0.86 회 및 숨은 맥락막신생혈관 환자에서 3.53 ± 0.71 회에 비하여 유의하게 적었다($p=0.017$, post hoc after oneway ANOVA: $F=3.82$, $p=0.023$). 또한, 시기별로 치료의 간격을 조사하였을 때, 첫 PDT 시행 후 두번째, 세번째, 네번째, 다섯번째, 여섯번째의 치료는 각각 4.7개월, 6.2개월 5.2개월, 5.8개월, 9.0개월이 경과한 시점에서 시행되었다.

PDT를 5회 이상 시행받은 환자들(37명)에서 GLD가 처음에는 증가하다가, 이후에 치료 전 수준으로 회복되는 양상을 보였다(Fig. 1). PDT 후 각 경과관찰 시점에서 형광안조영술상 맥락막신생혈관의 활성화도를 분석한 결과 PDT가 진행되면서 병변의 활성화도가 증가하는 경우가 줄어드는 양상을 보였다(Fig. 2).

PDT를 시작한 후 12개월 이상 경과관찰이 이루어진 환자(207명)들에서 12개월째 평균시력은 우세전형적 맥락막신생혈관과 소수전형적 맥락막신생혈관 환자들에서는 치료 전과 비교하여 유의한 차이가 없었으나($p=0.143$, 0.113), 숨은 CNV 환자에서는 감소되는 소견을 보였다($p=0.042$)(Fig. 3). 24개월 이상 경과 관찰된 환자들(122명)에서 PDT 후 12개월과 24개월째 평균시력을 치료 전 시력과 비교하였을 때, 12개월째에는 모든 맥락막신생혈관의 형태에서 치료 전 시력과 유의한 차이를 보이지 않았으나, 24개월째에는 소수전형적 맥락막신생혈관과 숨은 맥락막신생혈관 환자들에서는 차이가 없었으나($p=0.243$, 0.134), 우

세전형적 맥락막신생혈관 환자들에서는 유의한 시력 감소($p=0.001$)를 보였다. 숨은 맥락막신생혈관 환자들의 경우 15개월 이후 시력이 유의하게 감소하다가 다시 호전되는 양상을 보였다(Fig. 4).

시력변화를 세 군으로 나누어 분석하였을 때, 12개월째에서 시력 호전을 보인 비율이 우세전형적 맥락막신생혈관 31.6%, 소수전형적 맥락막신생혈관 22.6%, 숨은 맥락막신생혈관 24.6%이었다. 중등도 시력상실 미만군은 각각 62.5%, 51.6%, 70.2%이었고, 심한 시력상실 미만군은 각각 80.1%, 77.4%, 84.2%이었다. 24개월째에는 시력 호전을 보인 경우가 각각 28.3%, 37.5%, 29.4%이었다. 중등도 시력상실 미만군은 각각 46.7%, 56.3%, 64.7%이었고, 심한 시력상실 미만군은 각각 71.7%, 62.5%, 82.4%이었다(Table 1).

대상 환자들을 TAP 적합/부적합, VIP 적합/부적합으로 나누어 12개월과 24개월째 시력변화를 TAP과 VIP 연구결과와 비교하였다(Table 2, 3). TAP 적합군에서 12개월과 24개월째에 중등도 시력상실 미만군의 비율은 각각 62.8%와 48.7%로서, TAP 연구결과(각각 61.2%, 53.1%)와 비슷하였다(Table 3A).^{14,15} VIP 적합군에서도 12개월과 24개월째에 중등도 시력상실 미만군의 비율은 각각 50.0%와 40.7%로서 VIP 연구의 결과(각각 49%, 45%)와 비슷하였다(Table 3B).¹⁷ VIP 적합군에 대하여 다시 시력 0.4이하인 환자들만 따로 분석하였을 때, 중등도 시력상실 미만군이 12

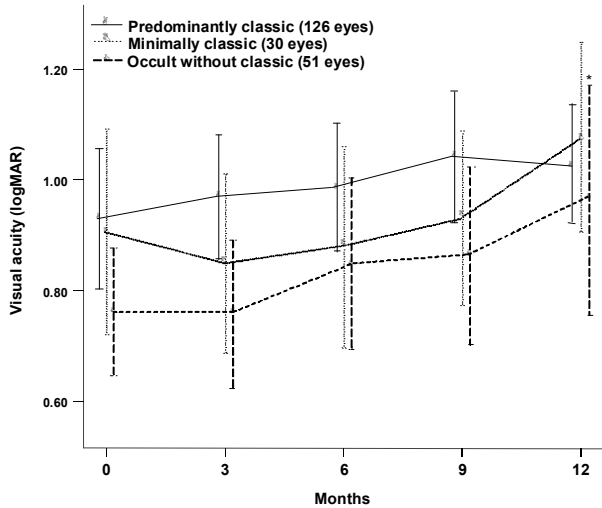


Figure 3. Comparison of visual acuity (logMAR) among multiple photodynamic therapy-treated patients with predominantly classic, minimally classic, or occult without classic subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration during the 12-month follow-up.

* Significantly increased compared with the baseline level ($p=0.042$).

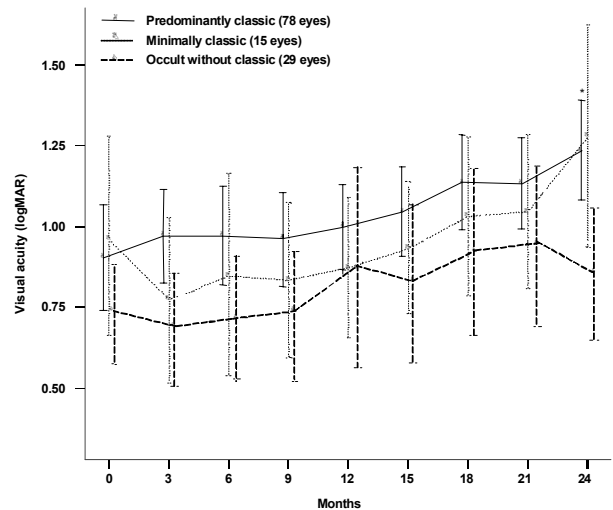


Figure 4. Comparison of visual acuity (logMAR) among multiple photodynamic therapy-treated patients with predominantly classic, minimally classic, or occult without classic subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration during the 24-month follow-up.

* Significantly increased compared with the baseline level ($p=0.001$).

개월째 52.0%, 24개월째 53.8%로 증가하는 양상을 보여 VIP연구결과와 비슷하게 나타났다(Table 3B).¹⁷

시력 예후(logMAR시력의 변화량)에 영향을 미치는 인자들에 대하여 조사한 결과, 환자의 나이가 젊을수록 (t=2.043, p=0.042), 치료 전 시력이 나쁠수록 (t=-8.870, p<0.0001) 시력 예후가 양호하였다

(Fig. 5A, B). 하지만, 맥락막신생혈관의 형태 및 PDT횟수는 시력에 영향을 미치지 않았다(각각 F=0.130, p=0.879 / F=2.436, p= 0.066).

PDT와 관련된 부작용은 총 15명(6.1%)의 환자에서 발생하였으며, 대부분 일시적이었고, 경미하였으며, 다음 치료에서 재발한 경우가 없었다(Table 4).

Table 1. Categorical visual outcomes of multiple PDT-treated patients with subfoveal AMD CNV at the 12-month and 24-month follow-up

| | Total | | Predominantly classic | | | | Minimally classic | | | | Occult without classic | | | | | |
|------------------|---------------|------|-----------------------|------|---------------|------|-------------------|------|--------------|------|------------------------|------|--------------|------|--------------|------|
| | 12 mo (n=224) | | 24 mo (n=142) | | 12 mo (n=136) | | 24 mo (n=92) | | 12 mo (n=31) | | 24 mo (n=16) | | 12 mo (n=57) | | 24 mo (n=34) | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Δ logMAR* | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <-0.6 | 26 | 11.6 | 15 | 10.6 | 18 | 13.2 | 10 | 10.9 | 3 | 9.7 | 3 | 18.8 | 5 | 8.8 | 2 | 5.9 |
| -0.6~-0.3 | 25 | 11.2 | 22 | 15.5 | 15 | 11.0 | 12 | 13.0 | 3 | 9.7 | 3 | 18.8 | 7 | 12.3 | 7 | 20.6 |
| -0.3~-0.1 | 13 | 5.8 | 5 | 3.5 | 10 | 7.4 | 4 | 4.3 | 1 | 3.2 | 0 | 0 | 2 | 3.5 | 1 | 2.9 |
| No change | 50 | 22.3 | 24 | 16.9 | 28 | 20.6 | 14 | 15.2 | 5 | 16.1 | 2 | 12.5 | 17 | 29.8 | 8 | 23.5 |
| +0.1~+0.3 | 24 | 10.7 | 8 | 5.6 | 14 | 10.3 | 3 | 3.3 | 4 | 12.9 | 1 | 6.3 | 6 | 10.5 | 4 | 11.8 |
| +0.3~+0.6 | 40 | 17.9 | 30 | 21.1 | 24 | 17.6 | 23 | 25.0 | 8 | 25.8 | 1 | 6.3 | 8 | 14.0 | 6 | 17.6 |
| >+0.6 | 46 | 20.5 | 38 | 26.8 | 27 | 19.9 | 26 | 28.3 | 7 | 22.6 | 6 | 37.5 | 12 | 21.1 | 6 | 17.6 |
| > 1 line gain† | 64 | 28.6 | 42 | 29.6 | 43 | 31.6 | 26 | 28.3 | 7 | 22.6 | 6 | 37.5 | 14 | 24.6 | 10 | 29.4 |
| <MVL‡ | 141 | 62.9 | 74 | 52.1 | 85 | 62.5 | 43 | 46.7 | 16 | 51.6 | 9 | 56.3 | 40 | 70.2 | 22 | 64.7 |
| <SVL§ | 181 | 80.8 | 104 | 73.2 | 109 | 80.1 | 66 | 71.7 | 24 | 77.4 | 10 | 62.5 | 48 | 84.2 | 28 | 82.4 |

* The amount of change in logMAR visual acuity at 12 or 24 month follow-up.

† More than one-line visual gain (less than -0.1 logMAR).

‡ Less than moderate visual loss defined as loss of three lines (0.3 logMAR) or less.

§ Less than severe visual loss defined as loss of six lines (0.6 logMAR) or less.

Table 2. Visual outcomes of patients according to the TAP and VIP eligibility

| | TAP eligible* | | | | TAP ineligible† | | | | VIP eligible‡ | | | | VIP ineligible§ | | | |
|-----------------|---------------|------|--------------|------|-----------------|------|--------------|------|---------------|------|--------------|------|-----------------|------|--------------|------|
| | 12 mo (n=113) | | 24 mo (n=76) | | 12 mo (n=52) | | 24 mo (n=30) | | 12 mo (n=44) | | 24 mo (n=27) | | 12 mo (n=24) | | 24 mo (n=16) | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Δ logMAR | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <-0.6 | 2 | 1.8 | 1 | 2.8 | 19 | 36.5 | 12 | 40.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 20.8 | 2 | 12.5 |
| -0.6~-0.3 | 12 | 10.6 | 10 | 11.1 | 9 | 17.3 | 6 | 20.0 | 4 | 9.1 | 3 | 11.1 | 3 | 12.5 | 4 | 25.0 |
| -0.3~-0.1 | 8 | 7.1 | 4 | 5.6 | 5 | 9.6 | 1 | 3.3 | 2 | 4.5 | 1 | 3.7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| No change | 30 | 26.5 | 10 | 13.2 | 10 | 19.2 | 5 | 23.3 | 10 | 22.7 | 4 | 14.8 | 7 | 29.2 | 5 | 31.3 |
| +0.1~+0.3 | 19 | 16.8 | 12 | 15.8 | 2 | 3.8 | 3 | 10.0 | 6 | 13.6 | 3 | 11.1 | 3 | 12.5 | 1 | 6.3 |
| +0.3~+0.6 | 24 | 21.2 | 20 | 26.3 | 5 | 9.6 | 2 | 6.7 | 10 | 22.7 | 8 | 29.6 | 2 | 8.3 | 1 | 6.3 |
| >+0.6 | 18 | 15.9 | 19 | 25.0 | 2 | 3.8 | 1 | 3.3 | 12 | 27.3 | 8 | 29.6 | 4 | 16.7 | 3 | 18.8 |
| > 1 line gain | 22 | 19.5 | 15 | 19.7 | 33 | 63.5 | 19 | 63.3 | 6 | 13.6 | 4 | 14.8 | 8 | 33.3 | 6 | 37.5 |
| <MVL | 71 | 62.8 | 37 | 48.7 | 45 | 86.5 | 27 | 90.0 | 22 | 50.0 | 11 | 40.7 | 18 | 75.0 | 12 | 75.0 |
| <SVL | 95 | 84.1 | 57 | 75.0 | 50 | 96.2 | 29 | 96.7 | 32 | 72.7 | 19 | 70.4 | 20 | 83.3 | 13 | 81.3 |

* CNV with classic component. VA (decimal) : 0.1-0.5.

† Occult without classic CNV with VA : 0.2-0.5 or classic CNV with VA more than 0.5.

‡ CNV with classic component. VA (decimal) < 0.1 or GLD > 5400 μ m.

§ Occult without classic CNV, VA (decimal) < 0.2.

MVL: moderate visual loss (3 line loss).

SVL: severe visual loss (6 line loss).

Table 3. Comparison of visual outcomes of TAP eligible (A) or VIP eligible (B) patients with those of TAP, JAT and VIP studies

A

| | 12 mo | | | 24 mo | |
|---------------|-------|-----|-------|-------|-------|
| | KAT | JAT | TAP | KAT | TAP |
| > 1 line gain | 19.5% | 53% | 16.4% | 19.7% | 15.5% |
| <MVL | 62.8% | 86% | 61.2% | 48.7% | 53.1% |
| <SVL | 84.1% | 97% | 85.3% | 75.0% | 82.0% |

B

| | 12 mo | | | | 24 mo | | | |
|------|-------|-------------------------------|-------|------------------------|-------|-------------------------------|-------|------------------------|
| | KAT | | VIP | | KAT | | VIP | |
| | total | subgroup with < 0.4 (n=25) | total | subgroup with < 0.4 | total | subgroup with < 0.4 (n=13) | total | subgroup with < 0.4 |
| <MVL | 50.0% | 52.0% | 49% | 54% | 40.7% | 53.8% | 45% | 51% |
| <SVL | 72.7% | 76.0% | 78% | 82% | 70.4% | 84.6% | 71% | 79% |

<MVL: less than moderate visual loss (3 line loss)

<SVL: less than severe visual loss (6 line loss)

KAT, abbreviated for Korean AMD Treatment Trial, which means this study. JAT: Japanese AMD trial.

Table 4. Photodynamic therapy-related adverse reactions

| | n | % |
|----------------------------|---|-----|
| Photosensitivity reactions | 4 | 1.6 |
| Allergic reactions | 2 | 0.8 |
| Infusion related back pain | 6 | 2.5 |
| Injection site problem* | 3 | 1.2 |

* include pain, edema, extravasation, inflammation, discoloration, etc.

고찰

본 연구는 우리나라에서 나이관련황반변성에 속발한 맥락막신생혈관에 대하여 반복적인 PDT가 병변의 소멸과 시력 유지에 효과적이며 안전한지 알아보하고자 계획되었다. 이번 연구에서 PDT후에 맥락막신생혈관의 활성도가 증가하는 비율이 치료횟수가 증가할수록 감소하였고, 중등도 시력상실 미만군의 비율은 12개월째 62.5%로 높게 나타났으며, 24개월째에도 52%로 유지되는 양상이었다. 이러한 결과는 TAP과 VIP 연구와 비슷하였다.^{15,17} 이번 연구가 후향적 연구지만 환자들의 치료 전 평균시력은 0.24로서 TAP 연구의 20/80-2와 JAT 연구의 20/100과 유사하며, GLD도 평균 3173 μ m로서 JAT 연구의 3229 μ m와 비슷하므로, 외국의 전향적인 연구들과 비교가 가능하다고 볼 수 있다.^{7,14} 또한, 외국의 전향적인 연구들과의 비교성

을 높이기 위하여 대상 환자들을 TAP 적합/부적합, VIP 적합/부적합으로 나누어 12개월과 24개월째 시력변화의 분포를 조사하였을 때, 적합군에서는 각각 TAP연구와 VIP연구결과와 비슷한 시력변화를 나타냈다. TAP과 VIP 부적합군에서는 12개월과 24개월째 시력변화가 각각의 적합군과 비교하여 보다 양호하게 나타났는데, 이는 PDT의 일차적인 목적이 시력상실의 위험성을 낮추는 것임을 고려할 때 치료 전 시력이 더 불량하였으므로, 시력저하의 폭이 상대적으로 적었을 가능성이 있다. 또한, 시력이 나쁜 경우에도 PDT를 적극적으로 시행하면 시력유지에 도움이 될 수 있음을 나타낸다. TAP과 VIP 연구에서 98% 이상의 환자들이 Caucasian이었는데, 이번 연구는 우리나라 나이관련황반변성에 속발한 맥락막신생혈관 환자들에서 PDT가 시력을 유지하는 효과가 있다는 것을 보여 주었다는데에 의미가 있다.

이번 연구에 포함된 환자의 나이와 성비가 외국의 전향적인 연구들과 약간의 차이를 보였다. 대상환자들의 평균 연령은 68세로 TAP과 VIP 연구의 75세에 비하여 유의하게 낮았고, JAT 연구(70세)와 비슷하였다.^{7,14,17} 대상환자들 중 남자가 59%(남:녀=145:99)로서 JAT 연구 남자 61%)에서와 같이 남자가 많았는데, TAP (남:여=88:214)과 VIP 연구(남:여=39%:61%) 등 서양의 연구에서는 여자가 대상환자 중에서 차지하는 비율이 높은 것과 대조를 보였다.^{14,17}

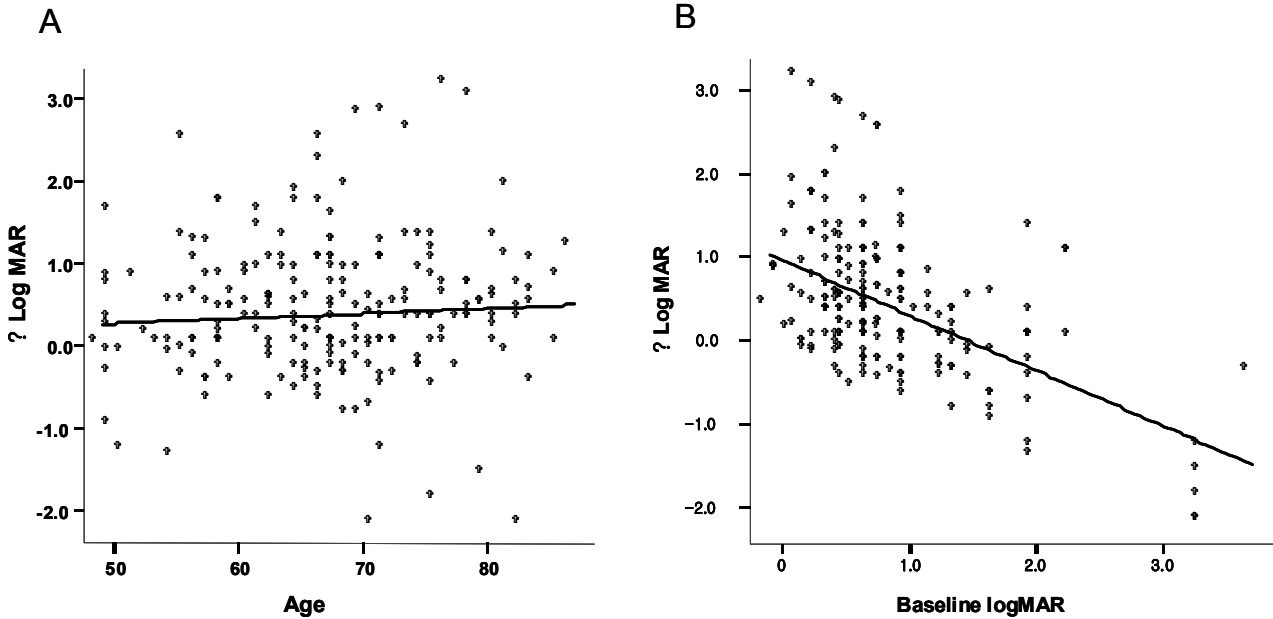


Figure 5. Multiple linear regression analysis evaluating the effects of age (A) and baseline visual acuity (B) on the amount of change of visual acuity (Δ logMAR) at the last follow-up. The lower the age and baseline visual acuity, the less the changes of logMAR visual acuity at the last follow-up ($t=2.043$, $p=0.042$ and $t=-8.870$, $p < 0.0001$, respectively).

이는 우리나라 등 동양에서는 서구와는 다른 나이관련황반변성 환자들의 특성이 있을 가능성을 암시한다. 실제로, 나이관련황반변성에 속발한 CNV 환자들의 임상양상이 동서양이 서로 다른 점들이 존재하는데 서양인에서는 황반부의 연성 드루젠이, 동양에서는 장액성 망막색소상피박리가 상대적으로 많이 동반된다고 알려져 있다.¹⁸⁻²⁰

이번 연구에서 환자의 나이와 치료 전 시력이 PDT 후 시력에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 나이가 젊을수록 시력 예후가 좋았는데, 젊은 환자에서 맥락막신생혈관에 의한 망막, 망막색소상피, 맥락막 조직의 손상이 덜하고, PDT 후 이차적으로 발생하는 정상조직의 손상에 대해서도 치유작용이 원활하여 광역학 치료 후에 보다 좋은 시력을 유지할 수 있을 것으로 생각된다. 또한, 치료 전 시력이 나쁠수록 시력상실의 위험성이 감소되는 결과를 보였는데, 이것은 VIP 연구결과와 비슷한 것으로서, PDT치료가 좋은 시력을 갖는 맥락막신생혈관에 대하여 시력을 유지하는데 한계가 있다는 것을 의미한다.¹⁷

맥락막신생혈관의 형태에 따라서 PDT의 횟수와 환자나이에 차이가 있었다. 소수전형적 맥락막신생혈관 환자에서 PDT의 시행횟수가 평균 3.18회로 우세전형적인 맥락막신생혈관의 3.61회에 비하여 유의하게 낮았다. 외국의 보고에서도 치료 시작 후 24개월째 PDT의 평균 시행 횟수가 우세전형적 맥락막신생혈관 5.8회, 소수전형적 맥락막신생혈관 3.7회, 숨은 맥락막신

생혈관 4.9회로 나타나 이번 연구결과와 일치한다.¹⁵⁻¹⁷ 우세전형적 맥락막신생혈관에 비하여 소수전형적 맥락막신생혈관에서 PDT의 효과가 상대적으로 떨어진다고 알려져 있는데, 이번 연구와 외국의 연구들에서 소수전형적 맥락막신생혈관에 대한 PDT 횟수가 적었기 때문일 수 있다.^{14,15} 또한, 숨은 맥락막신생혈관 환자의 평균연령이 71 ± 8.3 세로 우세전형적 맥락막신생혈관 환자들(66.3 ± 9.4 세)에 비하여 유의하게 높았다. 이는 맥락막신생혈관의 시기적 발달단계를 반영하거나 혹은 나이관련황반변성의 발현양상이 나이에 따라 다를 수 있다는 것을 암시한다.

PDT와 관련된 부작용은 광과민반응 1.6%, 허리통증 2.5%, 주사부위의 국소적 문제(통증, 부종, 염증, 등) 1.2% 등 총 6.1%의 환자들에서 발견되었는데, TAP 연구에서 24개월째 24% (주사부위의 국소적 문제 15.9%, 허리통증 2.5%, 광과민반응 3.5%, 등)에서 치료부작용이 나타난 것보다 유의하게 적었다.^{14,15} 부작용 발생에 대해서 기록을 충실하게 하지 않았을 가능성이 있지만, 우리나라 환자들에서도 PDT가 비교적 안전한 치료방법이라는 것을 알 수 있었다.

이 연구의 한계점으로는 몇 가지를 들 수 있다. 이번 연구가 후향적 연구이므로, PDT를 반복시행한 명확한 기준이 없다는 것이다. 따라서, 엄격한 재치료 기준을 정하고 경과관찰을 한 TAP연구에서 첫 2년 동안 평균 5.8회의 PDT가 시행되었으나, 이번 연구에서는 24개월 이상 경과관찰된 환자들의 경우에 PDT가 평균 3.6

회로 상대적으로 적게 시행되어, 필요한 만큼 치료를 못 받았을 가능성이 높다.¹⁵ 그럼에도 불구하고, 이번 연구가 서양인을 주로 대상으로 한 TAP 연구의 결과와 비슷한 효과를 보였다는 것은 기존에 보고된 대로 동양인에서 상대적으로 PDT의 효과가 더 좋을 수 있다는 것을 암시한다.^{7,19} 하지만, PDT의 효과가 우리나라와 유사할 것으로 생각되는 일본의 JAT 연구결과에 못 미치는 이유 또한 명확한 재치료의 기준이 없어 PDT가 필요한 만큼 시행되지 못하였기 때문일 수 있으며, 재치료 기준에 충실하여 보다 적극적으로 PDT를 시행한다면 우리나라 환자들의 시력예후를 더욱 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다. 실제 임상에서는 TAP 연구에서 제시하는 재치료 기준에 충실하여 광역학치료를 시행하는 것은 경제적 혹은 사회적 요인으로 어려운 경우가 많다. 그러나, 우리나라의 실정에서 3회 이상 광역학치료를 받았다는 것은 외국의 전향적 연구에서 제시하는 치료 기준에 비교적 충실하였다고 볼 수 있으므로, 이런 환자들의 임상 경과를 분석한 이번 연구가 전향적인 외국의 연구보다 오히려 더욱 현실적인 치료 효과에 대한 정보를 제시한다고도 볼 수 있다.

또한, PDT를 한두번 받았던 환자들 중에서 치료효과가 만족스럽지 않아 재치료를 거부하거나, 병원을 옮기는 등의 이유로 3회 이상 PDT를 시행받지 못하고 누락됨으로서 본 연구에 포함된 3회 이상 PDT를 시행한 환자들의 결과가 보다 양호하게 나타났을 가능성을 배제할 수 없으며, 이 또한 후향적 연구에 따른 제한점이라고 할 수 있다.

그리고, 이번 연구는 후향적 다기관 연구라서 경과관찰기간이 불규칙하여 시간의 흐름에 따르는 시력의 변화 양상을 파악하기가 용이하지 않았다. 이를 해결하기 위하여 12개월과 24개월 동안 지속적으로 경과 관찰된 환자들을 따로 분석하였지만, 이들 환자들의 임상양상이 전체 대상자에 대해서 대표성을 가질 수 있는지에 대해서는 신중을 요한다.

결론적으로, 이번 연구는 우리나라에서 나이관련황반변성에 발생한 맥락막신생혈관에 대한 반복적인 PDT가 시력손실의 위험성을 기존의 전향적 연구 결과와 비슷한 수준으로 감소시키며, 비교적 안전한 치료라는 것을 보여 준다. 이 연구의 결과가 향후 맥락막신생혈관 환자에서 PDT를 다른 치료와 병합하거나, 항-VEGF 등으로 단독치료를 하는 연구에서 유용한 자료가 될 수 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

1) Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related

maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.

2) Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102:205-10.

3) Ferris III FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-2.

4) Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988;32:375-413.

5) Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL III, Fine SL. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1983;118:213-27.

6) Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-year results of two randomized clinical trials with an open-label extension : TAP Report No. 8. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1132-42.

7) Japanese Age-Related Macular Degeneration Trial (JAT) Study 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;136:1049-61.

8) Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1177-87.

9) Kim JW, Kim HK, Kim HC. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2002;43:1435-43.

10) Lee DW, Kwon OW. Photodynamic therapy of choroidal neovascularization-Interval and number of application of verteporfin treatment. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:736-43.

11) Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1242-57.

12) Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) and Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Groups. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment—TAP and VIP Report No. 2. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1253-68.

13) Hijikata K, Masuda K. Visual prognosis in Behet's disease: effects of cyclophosphamide and colchicine. *Jpn J Ophthalmol* 1978;22:506-19.

14) 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: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 1. Arch Ophthalmol 1999;117:1329-45.
- 15) 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.
- 16) Azab M, Boyer DS, Bressler NM, et al. Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularization Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 2005;123:448-57.
- 17) 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;131:541-60.
- 18) Yuzawa M, Hagita K, Egawa T, et al. Macular lesions predisposing to senile disciform macular degeneration. Jpn J Ophthalmol 1991;35:87-95.
- 19) Chan WM, Lai TY, Tano Y, et al. Photodynamic therapy in macular diseases of asian populations: when East meets West. Jpn J Ophthalmol 2006;50:161-9.
- 20) Lim JI, Kwok A, Wilson DK. Symptomatic age-related macular degeneration in Asian patients. Retina 1998;18:435-8.

=ABSTRACT=

Photodynamic Therapy for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration

Hyeong Gon Yu, M.D.¹, Se Woong Kang, M.D.², Woo Ho Nam, M.D.³, Hyoung Jun Koh, M.D.⁴, Hyung Woo Kwak, M.D.⁵, Oh Woong Kwon, M.D.⁴, Si Yeol Kim, M.D.⁶, In-Taek Kim, M.D.⁶, Ha Kyoung Kim, M.D.³, Hyun Woong Kim, M.D.⁷, Young Jung Roh, M.D.⁸, Jun Woong Moon, M.D.⁹, Kyu-Hyung Park, M.D.¹, Suk Ho Byeon, M.D.⁴, Su-Jeong Song, M.D.¹⁰, Jae Kyoung Ahn, M.D.¹¹, Boo Sup Oum, M.D.¹², Jae Ryung Oh, M.D.¹³, Seung Young Yu, M.D.⁵, Ill Han Yoon, M.D.⁷, Sung Chul Lee, M.D.⁴, Won Ki Lee, M.D.⁸, Jae-Heung Lee, M.D.¹⁴, Jeong Hee Lee, M.D.¹⁵, Ji Eun Lee, M.D.¹², Tae Gon Lee, M.D.¹⁴, Gwang Ju Choi, M.D.¹⁶, Don Il Ham, M.D.², Kuhl Huh, M.D.¹³, Hum Chung, M.D.¹

Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine¹, Seoul, Korea,
Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine², Seoul, Korea,
Department of Ophthalmology, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University, College of Medicine³, Seoul, Korea,
Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine⁴, Seoul, Korea,
Department of Ophthalmology, KyungHee University College of Medicine⁵, Seoul, Korea,
Department of Ophthalmology, Kyungpook National University, College of Medicine⁶, Daegu,
Korea, Department of Ophthalmology, College of Medicine, Inje University⁷, Pusan, Korea,
Department of Ophthalmology, College of Medicine, The Catholic University of Korea⁸, Seoul, Korea,
Department of Ophthalmology, Konkuk University College of Medicine⁹, Seoul, Korea,
Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine¹⁰, Seoul, Korea,
Department of Ophthalmology, Chonnam National University Medical School & Hospital¹¹, Gwangju, Korea,
Department of Ophthalmology, College of Medicine, Pusan National University¹², Pusan, Korea,
Department of Ophthalmology, Korea University College of Medicine¹³, Seoul, Korea,
Department of Ophthalmology, Konyang University, Kim' s Eye Hospital¹⁴, Seoul, Korea,
Department of Ophthalmology, Ewha Womans University College of Medicine¹⁵, Seoul, Korea,
Department of Ophthalmology, The Chosun University Medical College¹⁶, Gwangju, Korea

Purpose: To investigate the effects of repeated photodynamic therapy (PDT) for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration (AMD) in Korean patients.

Methods: Clinical data of patients who were treated with repeated (3 times or more) PDT for subfoveal choroidal neovascularization secondary to AMD and followed up for more than 6 months were collected from 17 hospitals around the country. Visual outcomes at 12 and 24 months, follow-up were compared between subtypes of choroidal neovascularization. The factors related to final visual prognosis and PDT-related adverse effects were evaluated.

Results: 244 patients (244 eyes) were recruited (male: 60%, age: 67.7±9.1 years). The portion of patients with predominantly classic, minimally classic, and occult without classic choroidal neovascularization was 57%, 13%, and 24%, respectively and that of patients with visual improvements or less than moderate visual loss at 24 months follow-up were 28%, 38%, 30% and 47%, 56%, and 65%, respectively. Baseline visual acuity and age were significantly related to the final visual prognosis ($p<0.05$). PDT-related adverse events developed in 15 (6.1%) patients, but most were mild and transient.

Conclusions: Repeated PDT for subfoveal choroidal neovascularization secondary to AMD has effects comparable to those of previous prospective, controlled trials without any significant safety concerns in Korea. J Korean Ophthalmol Soc 48(6):789-798, 2007

Key Words: Age-related macular degeneration (AMD), Choroidal neovascularization (CNV), Photodynamic therapy (PDT)

Address reprint requests to **Hum Chung, M.D.**

Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine
#28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 82-2-2072-2438, Fax: 82-2-741-3187, E-mail: chungh@snu.ac.kr