망막혈관종성증식에 대한 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 치료: 기존 문헌 고찰 및 치료 시 고려사항

Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Retinal Angiomatous Proliferation: A Review of the Literature and Therapeutic Considerations

김재휘

Jae Hui Kim

건양대학교 의과대학 김안과병원 안과

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

Retinal angiomatous proliferation (RAP) is a subtype of neovascular age-related macular degeneration (AMD). In the past, this peculiar type of neovascularization was considered to be refractory to treatment, and the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy in RAP was not thoroughly evaluated in the early clinical trials. However, more recent studies focusing on treatment outcomes in RAP have shown that visual acuity can be improved or at least maintained in the majority of eyes using anti-VEGF therapy. Favorable results were achieved regardless of the regimens used which included fixed-dosing, as-needed, and treat-and-extend regimens. Nowadays, anti-VEGF therapy is a widely used first-line therapy for RAP. RAP shows several characteristics that distinguish it from other subtypes of neovascular AMD. The choroid is usually very thin and the incidence of geographic atrophy or retinal pigment epithelial tear is relatively high in RAP compared to the other subtypes. It is helpful for clinicians to consider these characteristics, which may influence the treatment outcome. In this article, the results of previous studies on anti-VEGF therapy for RAP are reviewed and important therapeutic considerations are discussed.

Keywords: Anti-vascular endothelial growth factor; Retinal angiomatous proliferation; Type 3 neovascularization

서론

망막혈관종성증식(retinal angiomatous proliferation)은 습성 황반변성의 한 형태로 망막내 신생혈관의 발생(intraretinal neovascularization) 혹은 망막-망막, 망막-맥락막 문합을 특징으로 하는 질환이다[1,2]. 해외 연구 결과에 따르면 전체 습성 황반변성의 약 4.5-20% 정도로 알려져 있으며[3-5], 국내 나이 관련황반변성 기초 역학조사에서는 약 6.2%를 차지하는 것으로 나타났다 [6].

2001년 Yannuzzi et al. [1]은 망막혈관종성증식이 망막에서부터 발생하여, 망막-망막 문합혈관을 이루고, 진행되는 경우 망막-맥락막 문합을 이루는 질환으로 기존의 맥락막신생혈관과는 다른 종류의 질환이라고 주장하였는데, 이에 Gass et al. [7]은 망막혈관종성증식은 맥락막신생혈관의 한 형태일 뿐이라며 반박하였다. Yannuzzi와 Gass의 논쟁은 결국 Freund et al. [2]이 양쪽의 의견을 모두 포함하는 type 3 neovascularization이

Address reprint requests to Jae Hui Kim, MD

Department of Ophthalmology, Kim's Eye Hospital, Konyang University College of Medicine, #136 Yeongsin-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07301, Korea
Tel: 82-2-2671-7664, Fax: 82-2-2671-6359
E-mail: kjh7997@daum.net

Received: 2016. 3. 24

Revised: 2016. 4. 15

Accepted: 2016. 5. 2

라는 개념을 정립함으로써 일단락되었다. 현재 각종 문헌에는 retinal angiomatous proliferation과 type 3 neovascularization 두 표현이 혼용되고 있다.

과거 망막혈관중성증식의 진단이 중요했던 이유 중 하나는 치료에 대한 반응이 좋지 않았기 때문이다. 레이저광응고술, 광역학치료, 유리체강내 트리암시놀론 주입술, 수술적 방법 등 다양한 방법이 시도되었으나 그 효과는 제한적이었으며, 합병증과 재발 빈도가 높아 심각한 시력 손상을 막기 어려운 경우가 많았다[8-11]. 그러나 항혈관내피성장인자 치료가 도입되면서 질병의 예후를 크게 호전시킬 수 있게 되었다.

본 종설에서는 망막혈관중성증식을 대상으로 한 항혈관내피성장인자 요법에 대해 알아보고, 향후 치료 방침을 결정할 때 고려해야 할 사항에 대해 추가적으로 토의하고자 한다. 항혈관내피성장인자 치료와 광역학치료를 함께 시행하는 방법 역시 현재 망막혈관중성증식의 유용한 치료 방법으로 이용되고 있으나[12] 본 종설에서는 항혈관내피성장인자 단일요법에 대해서만 다루고자 한다.

본론

습성황반변성에 대한 유리체강내 항혈관내피성장인자 치료

대표적인 치료 방법들

습성황반변성에 대한 항혈관내피성장인자 요법은 베바시주맵(bevacizumab) 약제를 이용하여 먼저 시도되었다[13,14]. Bascom Palmer 안과병원에서 시행한 초기 임상 시험의 경우 중앙을 치료할 때와 마찬가지로 전신적 투여를 시행하여 비교적 좋은 결과를 얻을 수 있었는데[13], 유리체강내 주사 방법의 개발[14]과 함께 전신적 투여 방법은 더 이상 이용되지 않고 있다.

2006년 라니비주맵(ranibizumab) 치료의 효과를 평가한 Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (MARINA) study [15]와 라니비주맵과 광역학치료를 비교한 Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (ANCHOR) study [16]가 New England Journal of Medicine 잡지에 게재된 이후 항혈관내피성장인자 치료는 황반변성 치료에 대한 gold standard 요법으로 자리잡게 되었다. 현재 널리 이용되고 있는 약제로는 라니비주맵, 베바시주맵 및 애플리버셉트(aflibercept)가 있다. 베바시주맵의 경우 Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) study [17]를 통해 라니비주맵과 비교하여 치료 효과에 큰 차이

가 없다는 점이 증명되었다. 애플리버셉트의 경우 VEGF-Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet Age-Related Macular Degeneration (VIEW) study 결과 1개월 간격으로 초기 3회 주사 후 2개월 간격으로 애플리버셉트를 주사하는 방법이 1개월 간격으로 라니비주맵을 주사하는 방법과 비슷한 임상 결과를 보이는 것으로 나타났다[18]. 현재 이용되고 있는 대표적인 유리체강내 항혈관내피성장인자 치료 방법들은 아래와 같다.

Fixed dosing

습성황반변성에서 항혈관내피성장인자의 효과와 부작용을 평가하기 위한 초기 임상 시험의 경우 일정한 간격을 두고 지속적으로 주사하는 방법이 주로 이용되었다. MARINA study와 ANCHOR study에서는 라니비주맵을 1개월 간격으로 지속적으로 주사하는 방법을 이용하였는데, 비록 좋은 임상 결과를 얻을 수 있었으나 고가의 약제를 자주 주입해야 하는 이유로 의료비 상승 문제가 지적되었다.

As-needed (pro-re-nata)

MARINA study에 책임 연구자로 참여하였던 Bascom Palmer 병원의 Rosenfeld는 재발하는 경우에만 치료하는 방식을 도입하여 주사 횟수를 줄이고자 하였는데, 이와 같은 개념을 바탕으로 시행된 Prospective OCT Imaging of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with intraocular Ranibizumab (PrONTO) study는 2007년 그 결과가 American Journal of Ophthalmology에 게재되었다[19]. 습성황반변성을 대상으로 라니비주맵을 1개월 간격으로 3회 주사 후 1개월 간격으로 경과 관찰하며 재발한 경우에만 재주사하였는데, 1년 동안 평균 5.6회의 주사를 통해 1개월 간격으로 지속 주사한 경우와 비슷한 시력 결과를 얻을 수 있었다. 이후 as-needed 방법은 많은 임상 의사들이 선택하는 방법으로 널리 이용되게 되었으며, CATT study나 VIEW study 등 대규모 임상시험에서도 이 방식을 일부 적용하고 있다.

Treat-and-extend (proactive)

2007년 PrONTO study가 발표되고, as-needed 방법은 긍정적인 평가를 받았다. 그러나 Spaide [20]는 American Journal of Ophthalmology에 교신을 보내 상기 방식의 문제점을 지적하였다. 즉, Rosenfeld 등이 확립한 as-needed 방법의 경우 주사 횟수를 줄여 환자의 경제적 부담을 상당히 덜어줄 수 있으나 1개월 간격으로 지속적으로 경과 관찰해야 하는 부분은 여전히 환자에게 큰 부담으로 남아 있다는 점이다. 추가적으로 Spaide는 “inject and extend”라는 방법을 언급하는데, 이는 환자가 병원을 방문할 때마다 재발 여부와 관련 없이 지속적으로 주사를 시행하되 재발이 확인된 경우 다음 경과관찰까지의 기간을 2주

단축, 재발이 없는 경우 그 기간을 2주 연장하는 방법으로 주사 횟수뿐 아니라 병원 방문 횟수 또한 줄여줄 수 있는 좋은 방법으로 소개하고 있다. 이후 이 방법은 “treat-and-extend”라는 이름으로 알려지게 되는데 망막혈관종성증식을 대상으로 한 초기 연구에서 1년간 7회의 주사를 통해 비교적 만족할 만한 시력 결과를 얻을 수 있는 것으로 나타났다[21]. 현재 treat-and-extend 방법은 as-needed 방법과 함께 많은 망막 전문의들이 선택하는 효과적인 치료 방법 중 하나이다.

망막혈관종성증식에 대한 유리체강내 항혈관내피성장인자 치료

현재까지 국내외에 발표된 연구 결과들을 Table 1에 정리하였다.

초기 연구들(2007-2009년 게재 연구들)

망막혈관종성증식에 대한 항혈관내피성장인자 치료의 효과에 대한 보고는 2007년부터 등장하기 시작한다. 초기 연구들(2007-2008년 발표된 연구 결과들)의 경우 연구에 포함된 대부분의 안에서 시력의 호전 혹은 유지가 나타나 항혈관내피성장인자 치료가 망막혈관종성증식에 대한 유용한 치료방법이 될 수 있음을 시사하였다[22-27]. 그러나 상기 연구들의 경우 비교적 소수를 대상으로 시행된 후향적 연구들로 경과 관찰 기간이 짧은 경우가 많다는 제한점이 있었다.

질병에 대한 새로운 치료 방법이 도입되는 경우, 기존 치료 방법과의 비교를 통해 그 효과를 확인하는 연구는 임상 의사들에게 치료 방법 선택에 대한 유용한 정보를 제공해 줄 수 있는데, 대표적으로 습성황반변성에서 항혈관내피성장인자 치료와 광역화치료의 효과를 비교한 ANCHOR study [16]가 이와 같은 연구라 할 수 있을 것이다. 치료 방법 사이의 효과를 직접적으로 비교하는 head-to-head 연구의 경우 그 결과가 임상 의사들에게 미치는 파급력이 크기 때문에 잘 계획된 전향적 연구 혹은 이에 준하는 좋은 연구 방법을 이용한 후향적 연구가 아닌 경우 그 결과가 좋은 잡지에 실리기 어려운 경우가 많다. Rouvas et al. [28]은 망막혈관종성증식을 대상으로 라니비주맙 단일요법, 광역화치료 + 라니비주맙, 광역화치료 + 유리체강내 트리암시놀론 주입술의 효과를 서로 비교하는 전향적 head-to-head 연구를 진행하였다. 그 결과 라니비주맙 단일요법으로 치료 받은 군의 경우 유의한 시력의 호전이 나타나지 않았으며, 시력 결과는 세 군 중 광역화치료 + 유리체강내 트리암시놀론 주입술 군에서 가장 좋은 것으로 나타났는데, 상기 연구 결과는 2009년 Retina 잡지에 게재되었다.

이후 Konstantinidis et al. [29]은 라니비주맙 단일요법으로 평균 13.4개월 치료한 전향적 연구 결과 유의한 시력의 호전이 나타났음을 확인하였으며, 이 결과를 2009년 Graefes Archives of Clinical and Experimental Ophthalmology 잡지에 게재하였다. Rouvas et al. [30]은 본인들의 연구 결과[28]와 다른 결과

(항혈관내피성장인자 단일요법 만으로도 유의한 시력 호전을 얻을 수 있다)를 발표한 Konstantinidis 그룹과의 교신을 통해 Konstantinidis 등의 연구에서 유의한 시력의 호전이 나타난 이유는 상대적으로 망막색소상피박리 및 stage 3 환자의 비율이 적었기 때문이며, 라니비주맙 단일요법이 과연 망막혈관종성증식을 치료하는 데 있어서 정말 효과적인 방법인지에 대해서는 향후 추가 연구가 필요하다고 주장하였다.

하나 흥미로운 부분은 2009년 당시 Rouvas 및 Konstantinidis 모두 빛간섭단층촬영만을 이용하여 망막혈관종성증식의 재발을 판단하는 것은 실제 재발한 경우의 일부를 놓칠 수 있다는 점, 즉 보다 정확한 확인을 위해서는 혈관조영술이 필요하다는 점에 의견을 같이하였다는 부분이다[30,31]. 두 연구자들이 발표한 논문의 방법 부분을 자세히 들여다보면 Konstantinidis 그룹의 경우 Stratus OCT 장비를 이용하였다[29]. Rouvas 그룹[28]의 경우 정확한 장비의 이름을 기술하지 않았으나 실제 논문에서 게재된 OCT 사진들을 보면 스펙트럼 도메인 빛간섭단층촬영 기기를 이용하지는 않은 것으로 추측된다. 스펙트럼 도메인 빛간섭단층촬영 기기를 이용한 최근 연구 결과들은 오히려 혈관조영술 만으로는 정확하게 확인하기 어려운 초기 망막혈관종성증식 병변을 빛간섭단층촬영을 통해 확인할 수 있음을 보여주고 있다[32-35]. 스펙트럼 도메인 빛간섭단층촬영 기기가 널리 보급되면서 “빛간섭단층촬영 만으로 망막혈관종성증식의 재발 여부를 정확히 진단할 수 있는가?”에 대해서는 추가적인 논쟁을 할 필요가 없어진 것으로 생각된다.

Rouvas et al. [36]은 상기 2009년 Retina 잡지에 발표한 연구[28]의 36개월 장기 임상 결과를 2012년 Retina 잡지에 보고하는데, 라니비주맙 단일요법 군과 광역화치료 + 라니비주맙 군의 경우 36개월 시력은 진단 당시와 비교하여 유의한 호전이 없었으나 광역화치료 + 유리체강내 트리암시놀론 주입술 군의 경우 유의한 시력 호전이 나타났다. 망막혈관종성증식에 대한 Rouvas et al. [28,36]의 연구는 비교적 잘 계획된 전향적 연구로 그 결과가 2009년과 2012년 2차례나 Retina 잡지에 게재되었다. 그러나 현재 망막혈관종성증식에 대한 치료로 광역화치료 + 유리체강내 트리암시놀론 주입술을 선택하는 사람은 드물 것이며, 오히려 상기 연구에서 그 효과가 상대적으로 열등한 것으로 나타난 항혈관내피성장인자 단일요법 혹은 광역화치료 + 항혈관내피성장인자 치료가 가장 널리 쓰이고 있다.

2009년에는 Rouvas et al. [28]의 연구와 Konstantinidis et al. [29]의 연구를 포함하여 망막혈관종성증식에 대한 항혈관내피세포성장인자 치료에 대해 무려 5편의 연구 결과가 발표되었다. 특히 Gharbiya et al. [37]의 연구에서는 12개월 동안 평균 5회의 베바시주맙 주사 치료 결과 +11.78 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letter라는 큰 폭의 시력 호전이 나타났는데, 이러한 결과를 바탕으로 저자들은 “The 12-month results of intravitreal bevacizumab for retinal angiomatous

Table 1. Summary of clinical studies investigating the efficacy of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinal angio-matous proliferation/type 3 neovascularization

Authors (Pub. year)	Design	Treatment	Drug	No. of eyes	F/U period (month)	No. of Inj. (mean)
Kang et al. [22] (2007)	Retrospective	As needed	B	7	Mean 8.4	5.6
Lai et al. [23] (2007)	Retrospective	As needed	R	4	6.8	4
Joeres et al. [24] (2007)	Retrospective	As needed	B	16	3	1.6
Costagliola et al. [25] (2007)	Retrospective	As needed	B	4	12	2.3
Meyerle et al. [26] (2007)	Retrospective	As needed	B	1M = 23, 3M = 17	3	1.7
Ghazi et al. [27] (2008)	Retrospective	As needed	B	13	3	No specific description
Rouvas et al. [28] (2009)	Prospective	As needed	R	13	Mean 8.4	6.92
Konstantinidis et al. [29] (2009)	Prospective	As needed	R	31	Mean 13.4	5
Gharbiya et al. [37] (2009)	Prospective	As needed	B	17	12	5
Engelbert et al. [21] (2009)	Retrospective	T & E	R & B	12M = 11, 24M = 10, 36M = 8	36	12M = 7, 24M = 6, 36M = 7
Montero et al. [38] (2009)	Retrospective	As needed	B	24	12	Stage 2 = 3.4, Stage 3 = 3.2
Atmani et al. [39] (2010)	Prospective	As needed	R	29	12	5.8
Hemeida et al. [40] (2010)	Retrospective	As needed	R & B	20	Mean 19.8	Median 4
Reche-Frutos et al. [41] (2011)	Prospective	As needed	R	53	12	5.57
Rouvas et al. [36] (2012)	Prospective	As needed	R	12	36	12.3
Hufendiek et al. [42] (2012)	Retrospective	As needed	R & B	R = 26, B = 16	R = 9, B = 6.63	R = 3.8, B = 3.4
Kramann et al. [43] (2012)	Retrospective	As needed	R	26	3M = 26, 6M = 12, 9M = 6	3.46
Parodi et al. [44] (2013)	Prospective	As needed	R & B	R = 24, B = 26	12	R = 3.9, B = 4.6
Kim et al. [45] (2013)	Retrospective	As needed	R & B	33	12	4.2
Gharbiya et al. [46] (2014)	Prospective	As needed	R & B	24M = 21, 36M = 13	36	12M = 5.5, 24M = 3.3, 36M = 2.4
Shin et al. [47] (2014)	Prospective	As needed	R	31	24	7.7
Inoue et al. [48] (2014)	Retrospective	As needed	R	17	36	10.2
Tsaousis et al. [49] (2015)	Prospective	3 injections	A	12	3	3
Oishi et al. [50] (2015)	Prospective	Fixed dosing	A	10	12	7
Park et al. [51] (2015)	Retrospective	As needed	R	41	12	4.07
Mrejen et al. [52] (2015)	Retrospective	T & E	R & B	72	12M = 72, 24M = 56, 36M = 40, 48M = 27	12M = 8.7, 24M = 8, 36M = 7.5, 48M = 8.1
Cho et al. [53] (2016)	Retrospective	As needed	R & B	38	36	9.6
Daniel et al. [54] (2016)	Prospective	Fixed + as needed	R & B	126	24	As needed: 12M = 6.4, 24M = 5.4
Kim et al. [55] (2016)	Retrospective	As needed	R & A	31	6	R = 3.5, A = 3.2

Pub = published; F/U = follow up; Inj. = injection; R = ranibizumab; B = bevacizumab; A = aflibercept; M = months; T & E = treat-and-extend.

proliferation are very promising with no apparent short-term safety concerns.”이라는 강한 어조의 결론을 내리고 있다. 논문을 심사하는 과정에서 이러한 강한 어조의 결론이 보다 순화된 표현으로 바뀌지 않았다는 점은 비슷한 생각, 즉 “항혈관내피성장인자 단일요법은 망막혈관중성증식의 치료에 매우 효과적이다.”라는 생각을 이미 많은 망막 의사들이 가지고 있었다는 점을 반영하는 것으로 추측해 본다.

또한 2009년에는 최초로 treat-and-extend 방식으로 망막혈관중성증식을 치료한 Engelbert et al. [21]의 논문이 Retina 잡지에 발표되었다. Engelbert et al. [21]은 새로 진단된 11안(10명)의 망막혈관중성증식 환자를 대상으로 라니비주맵 혹은 베바시주맵을 이용한 treat-and-extend 치료를 최소 12개월 이상 시행하고 그 결과를 후향적으로 분석하였다. 12개월 동안($n = 11$) 평균 7회의 주입술이 시행되었으며, 2년째($n = 10$)는 평균 6회, 3년째($n = 8$)는 평균 7회의 주입술이 시행되었다. 평균 시력은 진단 당시 20/80, 3개월에 20/30으로 호전되었으며, 36개월까지 20/40으로 유의하게 호전된 시력이 유지되었다. 망막색소상피파열은 발생하지 않았다.

2009년 게재된 후향적 연구로는 Montero et al. [38]이 European Journal of Ophthalmology 저널에 게재한 연구 결과가 있다. 상기 연구에서는 진단 당시와 비교하여 12개월에 유의한 시력 호전이 없었는데, 특이한 점은 12개월 동안의 평균 주사 횟수가 stage 2의 경우 3.4회, stage 3의 경우 평균 3.2회로 적었다는 점이다. 이렇듯 적은 주사 횟수가 시력 예후의 악화와 연관되었을 가능성이 있을 것이다.

2010년 이후의 연구들

2009년까지 보고된 여러 연구 결과들은 항혈관내피성장인자 단일요법이 망막혈관중성증식의 치료에 상당히 효과적인 방법이라는 것을 증명하였다. 치료 후 시력이 뚜렷하게 호전된 경우가 많았으며, 유의한 호전이 없었더라도 최소한 대부분의 경우에서 시력의 악화를 막는 효과가 있었다. 이때까지 연구들의 상대적인 제한점을 꼽자면 대부분이 베바시주맵을 이용한 연구였으며, 장기 추적 관찰 결과가 드물었다는 점, 또한 대표적인 두 가지 약제인 라니비주맵과 베바시주맵의 효과를 head-to-head로 비교한 연구가 없었다는 점을 들 수 있다.

2010년 이후에는 기존 연구들의 이러한 제한점을 보완하는 연구 결과들이 많이 발표되었다. 2010년부터 2016년까지 발표된 연구들의 경우 최근 도입된 애플리버셉트의 임상 결과를 보고한 일부 연구들을 제외하면 거의 대부분 라니비주맵 단일요법 혹은 라니비주맵과 베바시주맵을 혼용한 치료 결과를 분석한 연구들로 베바시주맵 단일요법에 대한 연구는 없었다. 일부를 제외하면 대부분 12개월 이상 경과 관찰하였는데, 이전에 발표된 결과들과 비슷하게 시력이 유의하게 호전되었다는 결과도 있었으며, 대부분의 안에서 시력이 호전되고 유지되었으나 유

의하게 호전된 정도는 아니었다는 결과도 있었다[36,39-55]. 시력 예후의 경우 진단 시 망막색소상피박리가 동반된 경우 혹은 높은 stage (stage 3)의 경우 좋지 않은 시력 예후를 보이는 것으로 나타났다.

이들 중 저자가 중요하다고 생각하는 head-to-head study, 24개월 이상의 장기 결과, 국내 보고, 및 새로운 약제인 애플리버셉트를 이용한 연구 결과에 대해 대표적인 연구들을 보다 자세히 알아보고자 한다.

Head-to head study

Parodi et al. [44]은 망막혈관중성증식에서 라니비주맵과 베바시주맵의 12개월 치료 결과를 비교한 연구 결과를 2013년 Acta Ophthalmologica 잡지에 게재하였다. 라니비주맵군 24안, 베바시주맵군 26안으로 비교적 많은 안을 대상으로 12개월 동안 as-needed 방법으로 치료하였으며, 라니비주맵군의 경우 평균 3.9회, 베바시주맵군의 경우 평균 4.6회의 주사가 시행되었다. 그 결과 양군 모두 12개월에 유의한 시력의 호전이 나타났으며, 양군 간에 시력 결과 차이는 없어 라니비주맵과 베바시주맵 모두 망막혈관중성증식의 치료에 유용한 약제임을 증명하였다.

24개월 이상의 장기 결과

우선 가장 주목할 만한 연구는 2016년 Ophthalmology 잡지에 발표된 CATT study의 data를 이용한 Daniel et al. [54]의 연구이다. 상기 연구에서는 126명의 망막혈관중성증식 환자를 대상으로 항혈관내피성장인자 치료를 시행하며 2년 추적 관찰하였으며, 그 결과를 1,057명의 다른 습성황반변성 환자들과 비교하였다. 상기 연구에는 fixed dosing으로 치료 받은 경우 및 as-needed 방식으로 치료받은 경우 모두 포함되었다.

그 결과 첫 1년 동안 망막혈관중성증식 안은 다른 습성황반변성 안에 비해 시력 호전 정도가 더 큰 것으로 나타났으나(10.6 ETDRS letters vs. 6.9 ETDRS letters) 2년 경과 관찰의 경우 그 정도에 차이가 없었다(7.8 letters vs. 6.2 letters). As-needed 요법으로 치료 받은 경우 망막혈관중성증식 안은 다른 습성황반변성 안에 비해 1년째(6.1 vs. 7.4) 및 2년째(5.4 vs. 6.6)의 주사 횟수가 더 적었다. 추가적으로 망막혈관중성증식 안에서 맥락막 위축의 발생 정도가 더 높게 나타났다(1년: 24% vs. 15%, 2년: 32% vs. 19%).

2014년 Retina 잡지에 발표된 Shin and Yu의 연구[47]는 국내 연구진들에 의해 시행된 전향적 연구이다. 상기 연구에서는 2년간 31명의 환자를 대상으로 as-needed 치료를 시행하였으며, 그 결과 2년 동안 유의한 시력의 호전을 얻을 수 있었다. 첫 1년 동안 주사 횟수는 평균 5.5회, 전체 연구 기간인 2년 동안의 횟수는 평균 7.7회로 2년째 주사 횟수는 CATT의 자료를 분석한 연구[54]에 비해 적은 경향이 있었다. 상기 연구에서는 장기 시력 예후를 예측할 수 있는 인자를 분석하였는데, 3단계(stage

3) 망막혈관중성증식의 경우 1단계나 2단계에 비해 시력 결과가 유의하게 더 나쁜 경향을 보여 질병의 단계가 예후를 예측할 수 있는 중요 인자임을 확인하였다.

Gharbiya et al. [46]은 modified PrONTO regimen을 이용하여 망막혈관중성증식을 최대 3년까지 치료한 결과를 2014년 Retina 잡지에 발표하였다. 상기 연구의 경우 첫 2년 동안은 1개월 간격, 이후로는 3개월 간격으로 경과 관찰하였는데, 그 결과 진단 당시와 비교하여 3년 추적 관찰 기간까지 유의한 시력의 호전을 얻을 수 있었다. 1년, 2년, 3년 동안의 평균 주사 횟수는 5.5, 3.3, 2.4회였다. 망막색소상피박리가 동반된 경우 시력 예후가 좋지 않았으며, 더 많은 횟수의 재주사가 필요하였다. 망막혈관중성증식 병변의 소실은 2년에 71%, 3년에 69%로 나타났으며, ranibizumab과 bevacizumab을 서로 바꿔가며 치료한 경우에도 치료 결과에 큰 영향은 없었다.

Treat-and-extend regimen을 이용한 결과: Treat-and-extend에 대한 연구는 주로 Freund 그룹에서 발표되는 경향이 있다. Mrejen et al. [52]은 2015년 Journal of Clinical Medicine 잡지에 다양한 습성황반변성에 대한 treat-and-extend regimen의 임상 결과를 보고한 연구 결과를 발표하였는데, Freund는 이 논문의 교신저자로 참여하였다. 전체 210안(185명)을 대상으로 연구를 시행하였으며, 전체의 34.3% (72안)가 망막혈관중성증식(type 3 neovascularization)으로 진단되었다. 모든 안은 1년 이상 추적 관찰되었는데, 1, 2, 3, 4년까지 추적 관찰된 안의 수는 각각 72안, 56안, 40안, 27안이었다. 항혈관내피성장인자 약제는 라니비주맙과 베바시주맙을 모두 이용하였는데, 주사의 횟수는 1년에 8.7회, 2년에 8.0회, 3년에 7.5회, 4년에 8.1회로 비교적 많은 횟수의 주사가 시행되었다. 시력 예후의 경우 신생혈관의 형태에 따른 분석 시 type 1 neovascularization이 망막혈관중성증식보다 더 나은 결과를 보였으나 type 2 neovascularization과 망막혈관중성증식과의 차이는 없었다. 망막혈관중성증식 군만을 대상으로 하였을 때, 진단 후 24개월까지 약 0.8 line의 시력 호전이 나타났다. 48개월의 시력은 진단 당시와 거의 동일하게 악화되었다. 연구의 저자들은 맥락막 위축의 발생이 이러한 장기 예후의 악화에 영향을 미쳤을 것으로 추측하고 있다(참고: Freund 그룹의 연구에서는 망막혈관중성증식의 유병률이 일반적으로 알려진 약 10% 내외에 비해 상당히 높게 나타나는 경향이 있는데, 이는 혈관조영술 뿐 아니라 OCT에서 나타나는 소견 역시 진단에 중요한 기준으로 생각하기 때문인 것으로 생각된다[35,56].)

24개월 이상 장기 연구 결과에 대한 종합 의견

위에 소개한 as-needed 방법을 이용한 전향적 연구의 경우 장기적인 유의한 시력의 호전이 나타나 매우 고무적인 치료 결과를 보였다. 이렇듯 좋은 치료 결과를 보인 데에는 엄격한 기준에 따라 재주사를 시행하였다는 점도 상당 부분 기여하였을 것이나 1개월 간격으로 경과 관찰하여 재발을 빨리 발견하고 치료하였

다는 점이 보다 큰 영향을 미쳤을 것으로 판단된다.

그러나 실제 진료 환경에서 1개월 간격으로 장기간 환자를 추적 관찰하기는 어려운 경우가 많다. 국내 연구진들이 국내외 학술지에 게재한 습성황반변성의 치료 관련 논문을 분석해 보면 보통 2-3개월까지 경과 관찰 기간을 늘리거나 혹은 딱히 경과 관찰 기간을 명시하지 않은 경우를 자주 확인할 수 있다. 결과적으로 1개월 간격으로 경과 관찰한 전향적 연구 결과들은 최상의 치료 결과를 보여줄 수는 있으나 실제 환자를 진료하였을 때 예상되는 결과를 정확히 반영하는 결과는 아닐 수 있다. 환자를 진료하면서, 예후를 예측하고 환자와 치료에 대해 상담하는 경우 실제 진료 환경에서 얻어진 data를 분석한 후향적 연구 결과를 참고하는 것이 보다 도움이 될 수 있을 것이다.

As-needed 방법을 이용한 전향적 연구들의 경우 1년 동안의 주사 횟수가 평균 5-6회 정도로 첫 3회 주사를 시행하는 것을 감안하였을 때, 평균 약 2-3회의 추가 주사가 시행되었다. 그러나 여기에는 한 가지 고려해야 할 점이 있는데, 첫 3회 주사 후 망막하액과 망막내액이 완전히 소실된 환자들 중 일부는 1년 이상 재발이 없다는 점이다. 습성황반변성에서 최초 3회 주사 후 추가 주사가 필요 없는 환자의 비율은 연구자들에 따라 조금 차이가 있으나 가장 최근 Ophthalmology 잡지에 게재된 Kuroda et al. [57]의 연구에서는 약 34.3%의 환자에서 1년간 재발이 나타나지 않았다.

따라서 추가 주사가 필요하였던 환자들만을 대상으로 계산해 본다면, 추가 주사의 횟수가 발표된 횟수(평균 약 2-3회)에 비해 더 높았을 가능성이 있다. 추가 주사가 여러 차례 필요하였다는 사실은 그만큼 재발(혹은 fluid가 완전히 소실되지 않음)이 발생하였다는 것을 의미하므로 한 번이라도 재발한 병력이 있는 환자는 비교적 짧은 간격으로 면밀하게 경과 관찰해야 할 것으로 생각된다.

국내 보고

저자는 김안과병원에서 2010년 1월부터 2012년 1월까지 망막혈관중성증식으로 진단된 환자 33명의 12개월 치료 결과를 2013년 대한안과학회 잡지에 발표하였다[45]. 12개월 동안 평균 4.2회의 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술이 이루어졌는데, 진단 후 3개월에 뚜렷하게 호전된 시력이 점차 저하되어 12개월의 시력은 진단 당시와 유의한 차이가 없었다. 상기 후향적 연구의 경우, 경과 관찰 기간과 재주사 여부는 질병의 상태에 대한 의사의 소견과 환자의 사정을 종합적으로 고려하여 결정하였으며 경과 관찰 기간이 최대 4개월까지 연장되었다.

비록 논문에 따로 기술하지는 않았으나 유리체강내 주사가 평균 4.2회로 비교적 적은 횟수로 시행된 데에는 당시 국내 보험제도가 상당한 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 과거 항혈관내피성장인자에 대한 보험 급여가 5회 혹은 10회 정도로 제한되었을 때에는 첫 1년 동안 PrONTO study와 같이 적극적으로 치

료하기 어려운 경우가 많았기 때문이다. 특히 김안과병원의 경우 전문병원의 특성상 경제적인 형편으로 인해 비특진 진료(특진료를 따로 지불하지 않는 진료)를 신청하는 환자들도 많다. 이런 환자들의 경우 적극적으로 주사하였을 때, 보험이 되는 주사 횟수를 조기에 소진한다는 데에 거부감이 있는 경우를 종종 경험할 수 있었는데, 일부에서는 이러한 이유로 under-treat 되는 경향이 있었다.

그러나 최근 항혈관내피성장인자에 대한 보험급여가 14회까지 확대된 이후로 보다 적극적인 주사 치료를 시행할 수 있게 되었으며, treat-and-extend regimen과 같은 proactive 치료방법도 시도할 수 있는 여건이 마련되고 있다. 따라서 보험급여 확대 후 진단된 환자들의 경우 과거에 치료 받은 경우에 비해 더 나은 장기 임상 결과를 보일 것으로 조심스럽게 추측해 본다.

애플리버셉트 치료의 임상결과

애플리버셉트를 이용하여 망막혈관중성증식을 치료한 연구 결과는 아직 소수만이 보고되어 있다. 가장 잘 계획된 장기 임상 연구로는 Oishi et al. [50]이 2015년 American Journal of Ophthalmology에 게재한 연구를 들 수 있다. 상기 연구에서는 10명의 망막혈관중성증식 환자를 대상으로 12개월 치료 한 결과 대부분의 안에서 시력의 호전 혹은 유지가 나타났으나 통계적으로 유의한 호전은 아니었다. 상기 연구의 저자들은 10안이라는 비교적 적은 안수가 그 결과에 영향을 미쳤을 것으로 판단하고 있다.

국내에서는 Kim et al. [55]이 6개월 동안 평균 3.2회의 주사를 시행하여 유의한 시력 호전이 나타났다고 보고하였다. 상기 연구의 경우 라니비주맙과 애플리버셉트의 효과를 비교하였는데, 여기에 대해서는 '치료 시 고려 사항들' 부분에 자세히 기술하고자 한다.

망막혈관중성증식에 대한 항혈관내피성장인자 치료 시 고려 사항들

맥락막 두께와 맥락막 위축의 발생

망막혈관중성증식은 맥락막 위축의 발생률이 높은 질환이다 [54,56,58]. 최근 연구에서 Sakurada et al. [59]은 맥락막 위축 환자와 습성황반변성 환자의 유전자를 서로 비교하였는데, 전 형적 습성황반변성과 결절맥락막혈관병증의 경우 맥락막 위축 환자와 다른 유전적 특징을 가지고 있었으나 망막혈관중성증식 환자의 경우 맥락막 위축 환자와 비슷한 유전적 특징이 발견되었다.

망막혈관중성증식으로 진단된 안에서는 매우 얇은 맥락막이 관찰되는 경우가 많은데[60,61], 일부 연구자들은 얇은 맥락막에 의한 관류 장애가 망막내에서 신생혈관이 발생하는 데 기여할 것으로 추측하였다[60]. 망막혈관중성증식의 치료에 있어서

맥락막이 얇아수록 맥락막 위축의 발생 위험이 더 높다는 결과가 보고되었다[62].

항혈관내피성장인자 치료는 맥락막 위축의 발생을 촉진시킬 수 있는 것으로 알려져 있다[63,64]. Treat-and-extend regimen을 확립한 Freund는 관련 분야의 전문가들과 함께 상기 치료 방식에 대한 review 논문을 2015년 Retina 잡지에 게재하였는데 [65], 상기 논문의 저자들은 treat-and-extend regimen을 이용하여 지속적인 주사를 시행하는 경우 맥락막 위축의 발생 가능성이 우려되기는 하나, under-treatment의 문제가 더욱 심각한 시력 손상을 유발할 수 있으므로 맥락막 위축의 가능성 때문에 치료 방침을 바꾸지는 않는 것으로 판단하였다. 그럼에도 불구하고 Freund et al. [65]은 망막혈관중성증식과 같이 맥락막이 매우 얇은 경우 맥락막 위축의 위험이 높아질 수 있기에 이러한 경우 as-needed regimen이 treat-and-extend regimen에 비해 보다 나은 방법인가에 대한 연구가 필요하다고 제안하였다.

Freund가 교신저자로 참여한 최근 논문의 경우 treat-and-extend regimen을 이용하여 망막혈관중성증식 안을 치료한 결과 24개월까지는 평균 약 0.8 line의 시력 호전이 나타났으나 48개월 시력은 진단 당시와 거의 같은 수준으로 악화되었다[52]. 상기 논문의 저자들은 맥락막 위축의 발생이 이러한 시력 악화와 관련 있을 것으로 추측하였다.

덧붙여 최근 발표된 Baek et al. [66]의 연구 결과에 따르면 망막혈관중성증식에서 맥락막 위축이 발생하고 진행함에 따라 병변의 활동성이 감소하여 필요한 주사 횟수 역시 감소하는 것으로 나타났는데, 이러한 결과는 맥락막 위축을 평가하는 것이 적절한 치료 방침을 정할 때도 중요한 부분이라는 점을 시사한다 [66]. 예를 들어, 이미 맥락막 위축이 진행해 있는 환자를 대상으로 treat-and-extend와 같은 proactive 치료를 적극적으로 진행하였을 때, over-treatment의 가능성을 배제할 수 없을 것이다. 또한 최근 Kim et al. [67]의 연구 결과에 따르면 망막혈관중성증식에 대한 치료 후 경과 관찰 중 맥락막 두께가 증가하는 현상은 재발과 관련된 소견으로 나타났는데, 이는 망막혈관중성증식 치료에 있어서 진단 당시뿐 아니라 치료 도중에도 맥락막 두께에 대한 면밀한 관찰이 필요하다는 점을 시사한다. 망막혈관중성증식에서 나타나는 특징적인 얇은 맥락막이 향후 개발될 황반변성 치료 약제[68]에 대한 반응과 어떠한 연관이 있을지에 대해서 역시 지속적인 연구가 필요할 것이다.

라니비주맙 vs. 애플리버셉트

애플리버셉트는 라니비주맙에 비해 맥락막 두께를 더 많이 감소시키는 것으로 알려져 있다[69]. 이러한 맥락막 두께 감소는 결절맥락막혈관병증(polypoidal choroidal vasculopathy)와 같이 비교적 두꺼운 맥락막을 보이며[70], 두꺼운 맥락막이 질병의 발생에 일부 관여할 것으로 추측되는[70,71] 질환의 치료에 있어서는 순기능을 할 수도 있을 것으로 생각된다[69]. 그러나 원래 맥

락막이 얇은 망막혈관종성증식의 치료에 있어서는 추가적인 맥락막 두께 감소가 맥락막 관류를 더욱 악화시켜 장기적으로 좋지 않은 영향을 줄 수도 있다는 우려가 제기되었다[72].

그러나 이러한 우려가 증명된 것은 아니다. 애플리버셉트의 효과와 부작용을 평가한 임상 시험 결과들이 발표된 직후 일부 연구자들은 애플리버셉트가 라니비주맵에 비해 뇌혈관계 부작용이 높을 가능성이 있음을 우려하였으나[73-75] 이후 광범위한 애플리버셉트 주입술이 이루어졌음에도 애플리버셉트의 전신적 안전성에 실제로 문제가 있다고 생각될 만한 결과는 나타나지 않았다. 망막혈관종성증식에서 맥락막 두께의 감소와 관련된 우려 역시, 이론적으로 고민해 볼 수는 있으나 실제 환자 치료 결과에는 별 영향을 미치지 않을 가능성도 있을 것이다.

망막혈관종성증식에서 라니비주맵과 애플리버셉트의 치료 결과를 head-to-head로 직접적으로 비교한 연구는 현재까지 대한 안과학회잡지에 발표된 Kim et al. [55]의 연구가 유일하다. 상기 연구에서는 첫 3회 주사 후 재발하는 경우 재주사하는 방식으로 치료를 시행하였으며, 6개월 간의 치료 기간 동안 두 약제 사이에 효과와 부작용에 차이는 없었다. 그러나 상기 연구는 실제 진료 환경에서 환자를 치료한 자료를 분석한 후향적 연구로, 3회 주사 후 재발할 때마다 재주사하는 방식으로 치료하였으나 1개월 간격의 엄격한 경과 관찰이 시행되지 않았다. 또한 국내 실정 상 2개월 이내의 간격으로 애플리버셉트 주사를 시행하기 어려운 면이 있기 때문에 상기 연구가 as-needed 방식에 준한 치료를 시행하였다고 하기에는 무리가 있다.

맥락막에 미치는 영향의 차이와 같은 라니비주맵과 애플리버셉트 약제 효과의 차이가 망막혈관종성증식 치료 결과에 어떤 영향을 미칠 것인지에 대해서는 향후 보다 잘 통제된 장기간의 추적 관찰 연구를 통한 평가가 필요할 것이다. 국내 많은 연구자들이 습성황반변성의 치료 결과에 관심을 가지고 연구를 진행하고 있을 것으로 추측되나 앞서 설명하였듯이 애플리버셉트 주사 치료에 대한 보험 급여 제한 부분 때문에 신뢰할 만한 좋은 data를 보여줄 수 있는 head-to-head 연구가 어렵다는 점이 아쉬운 부분으로 생각된다.

망막색소상피파열

망막혈관종성증식에서 망막색소상피파열의 발생 빈도는 12개월 동안의 항혈관내피성장인자 치료 중 약 8.2% 정도로 알려져 있는데[76], 이는 다른 습성황반변성에 비해 비교적 높은 빈도이다. 덧붙여 큰 망막색소상피파열, 얇은 맥락막을 가진 안에서 망막색소상피파열이 보다 높은 빈도로 발생하는 것으로 나타났다[76].

망막색소상피파열은 습성황반변성 환자에게 드물지 않게 발생하는 현상이며, 장기 예후는 일반적으로 불량한 것으로 알려져 있다. 그러나 Sarraf et al. [77]은 망막색소상피파열이 발생하더라도 지속적인 치료를 통해 시력을 유지하고 해부학적인 호

전을 기대할 수 있으니 예후가 나쁠 것으로 미리 예상하지 말고 적극적으로 치료할 것을 권유하고 있다.

그러나 국내 실정상 이렇게 적극적인 치료가 쉽지 않은 경우가 많으며, 더 나아가 임상 결과를 분석하기 위해 비교적 균일한 방식으로 치료한 data를 확보하기 어려운 면이 있다. 우선 치료 중 망막색소상피파열의 발생과 함께 뚜렷한 시력의 저하를 경험한 환자에게 치료에 따른 비용과 수고를 감수하고 지속적인 치료가 필요함을 납득시키기 어려울 수 있다. 파열의 발생 후 2-3회 정도 추가 주사 후에 뚜렷한 호전이 없을 경우 환자와 상의하여 또는 환자의 요청에 의해 치료를 중단하는 경우도 종종 발생하게 된다. 또한 국내 보험 기준상 첫 3회 주입술과 관련하여 파열이 발생한 경우 약제비 삭감의 우려로 인해 추가 주입술을 동일 약제로 시행하기 어려운 면이 있으며, 파열 발생 후 추가 주입술을 시행하였다 하더라도 이후 뚜렷한 시력 호전이나 해부학적인 호전이 없을 경우 역시 약제비 삭감의 우려가 있어 라니비주맵 혹은 애플리버셉트 약제를 이용하여 적극적으로 치료하기 어려운 면이 있다.

저자는 망막혈관종성증식 환자에서 나타난 망막색소상피파열의 치료 결과를 후향적으로 분석하고, 그 결과를 최근 대한 안과학회지에 보고하였다[78]. 전체 14안을 대상으로 평균 23.7개월 동안 추적 관찰하였는데, 위에 설명한 내용을 포함한 여러 가지 이유로 파열 발생 후 평균 평균 약 2.8회의 소수의 주사만이 시행되었다. 파열 당시 및 6개월, 평균 23.7개월에 측정된 logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) 최대교정시력은 각각 1.25 ± 0.44 , 1.44 ± 0.56 및 1.65 ± 0.39 로 뚜렷한 시력의 악화가 나타났다. 저자들은 이미 망막의 기능이 저하되어 있고, 맥락막의 순환이 저하된 상태에서 망막색소상피의 파열이 발생하는 경우 색소상피 파열에 따른 시력 악화가 더욱 크게 나타났을 것으로 추측하였다. 그러나 상기 연구는 Sarraf의 주장[77]과 같은 적극적인 항혈관내피세포 성장인자 치료의 임상 결과는 제대로 반영하지 못한다는 제한점이 있다.

현재까지 망막혈관종성증식에 동반된 망막색소상피파열 다수를 대상으로 엄격한 의미로의 as-needed 방법(엄격한 기준에 따라 적극적으로 재주사 및 1개월 간격으로 경과 관찰) 혹은 fixed dosing 방법에 따라 치료한 연구 결과는 보고된 바 없기에 적극적인 치료의 효과를 알아보기 위해서는 향후 추가적인 연구가 필요하다. 망막혈관종성증식이 전체 습성황반변성의 약 10% 내외이며, 망막색소상피파열은 그 중 일부에서만 발생한다는 사실을 고려할 때, 충분한 환자 수 확보를 위해서는 다기관 연구가 도움이 될 것으로 생각된다.

망막혈관종성증식 전구 병변(precursor)에 대한 치료

초기 Yannuzzi의 분류에 따르면 망막혈관종성증식은 인도시아닌 그린 혈관조영술에서 망막내 신생혈관이 뚜렷하게 관찰되는 시점을 가장 초기 형태인 1기로 분류한다[1]. 그러나 이후 스펙

트럼 도메인 빛간섭단층촬영 등 망막 미세구조를 더욱 정확하게 평가할 수 있는 기기들이 개발되면서 multi-modal imaging을 통하여 보다 초기의 망막혈관종성증식을 진단할 수 있게 되었다[32-35].

기존의 연구에 따르면 초기 망막 내 punctate hyper-reflective density로 보이는 망막혈관종성증식 전구 병변이 점차 진행하여 결국 주위 망막의 부종을 동반하는 신생혈관의 형태로 변화하는 것으로 나타났다[34]. 이와 같이 multi-modal imaging을 통해 망막혈관종성증식 전구 병변을 발견할 수 있게 되었으나 현재까지는 병변의 진행에 대해 면밀한 경과 관찰을 시행하였을 뿐 보다 적극적으로 이를 치료한 결과는 보고되지 않았다. 이러한 전구 병변에 대한 항혈관내피성장인자 치료를 통해 임상적으로 문제가 될 만한 질병의 발생을 방지할 수 있을지에 대해서는 아직 알려진 바 없으며 향후 추가적인 연구가 필요한 분야이다.

결론

항혈관내피성장인자 치료의 도입과 함께 망막혈관종성증식을 특별히 더 난치성인 습성황반변성으로 생각해 온 기존의 개념은 많이 바뀐 상태이다. 기존의 연구들은 항혈관내피성장인자를 이용하여 적절히 치료하는 경우 많은 안에서 2년 혹은 그 이상까지도 시력을 호전시키거나 최소한 더 악화되는 것을 막을 수 있다는 점을 보여주고 있다.

1개월 간격으로 자주 경과 관찰하며 재발을 빨리 발견하고 치료한 연구들에서 평균 주사 횟수가 더 높았지만 시력 결과도 더 좋았다는 점을 고려한다면, as-needed 방법을 이용하는 경우 자주 추적 관찰하는 것이 환자 예후에 특히 중요한 부분으로 생각된다.

망막혈관종성증식은 항혈관내피성장인자 치료 중 맥락막 위축이 자주 나타나는 질환으로 치료에 의해 병변이 안정되더라도 맥락막 위축의 진행 때문에 시력이 떨어지는 경우를 종종 경험하게 된다. 맥락막 위축을 최소화하면서 신생혈관을 효과적으로 억제하고, 시력을 보전할 수 있는, 망막혈관종성증식의 치료에 최적화된 주사 방법이 개발되기를 기대해 본다.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Yannuzzi LA, Negrao 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.
- Maruko I, Iida T, Saito M, et al. Clinical characteristics of exudative age-related macular degeneration in Japanese patients. *Am J Ophthalmol* 2007;144:15-22.
- Liu Y, Wen F, Huang S, et al. Subtype lesions of neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1441-5.
- Massaccesi AL, Sacchi L, Bergamini F, Bottoni F. The prevalence of retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration with occult choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:89-92.
- 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.
- Gass JD, Agarwal A, Lavina AM, Tawansy KA. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina* 2003;23:741-51.
- Boscia F, Furino C, Sborgia L, et al. Photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferations and pigment epithelium detachment. *Am J Ophthalmol* 2004;138:1077-9.
- Bottoni F, Massaccesi A, Cigada M, et al. Treatment of retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration: a series of 104 cases of retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1644-50.
- Nakata M, Yuzawa M, Kawamura A, Shimada H. Combining surgical ablation of retinal inflow and outflow vessels with photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol* 2006;141:968-70.
- Nicolo M, Ghiglion D, Lai S, Calabria G. Retinal angiomatous proliferation treated by intravitreal triamcinolone and photodynamic therapy with verteporfin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1336-8.
- Lee MY, Kim KS, Lee WK. Combination therapy of ranibizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation with serous pigment epithelial detachment in Korean patients: twelve-month results. *Retina* 2011;31:65-73.
- Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.
- Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab.

- ab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-5.
15. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
  16. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
  17. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908.
  18. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
  19. 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.
  20. Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:679-80.
  21. Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. "Treat and extend" dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2009;29:1424-31.
  22. Kang JH, Park KA, Chung SE, Kang SW. Retinal angiomatous proliferation and intravitreal bevacizumab injection. *Korean J Ophthalmol* 2007;21:213-5.
  23. Lai TY, Chan WM, Liu DT, Lam DS. Ranibizumab for retinal angiomatous proliferation in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1877-80.
  24. Joeres S, Heussen FM, Treziak T, et al. Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1597-602.
  25. Costagliola C, Romano MR, dell'Omo R, et al. Intravitreal bevacizumab for the treatment of retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol* 2007;144:449-51.
  26. Meyerle CB, Freund KB, Iturralde D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2007;27:451-7.
  27. Ghazi NG, Knape RM, Kirk TQ, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) treatment of retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2008;28:689-95.
  28. Rouvas AA, Papakostas TD, Vavvas D, et al. Intravitreal ranibizumab, intravitreal ranibizumab with PDT, and intravitreal triamcinolone with PDT for the treatment of retinal angiomatous proliferation: a prospective study. *Retina* 2009;29:536-44.
  29. Konstantinidis L, Mameletzi E, Mantel I, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) in the treatment of retinal angiomatous proliferation (RAP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1165-71.
  30. Rouvas AA, Papakostas TD, Ladas ID. Ranibizumab for retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1719-20.
  31. Konstantinidis L, Zografos L, Mantel I, Ambresin A. Optimal treatment of retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:289.
  32. Querques G, Souied EH, Freund KB. How has high-resolution multimodal imaging refined our understanding of the vasogenic process in type 3 neovascularization? *Retina* 2015;35:603-13.
  33. Querques G, Querques L, Forte R, et al. Precursors of type 3 neovascularization: a multimodal imaging analysis. *Retina* 2013;33:1241-8.
  34. Nagiel A, Sarraf D, Sadda SR, et al. Type 3 neovascularization: evolution, association with pigment epithelial detachment, and treatment response as revealed by spectral domain optical coherence tomography. *Retina* 2015;35:638-47.
  35. Jung JJ, Chen CY, Mrejen S, et al. The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014;158:769-79, e2.
  36. Rouvas AA, Chatziralli IP, Theodossiadis PG, et al. Long-term results of intravitreal ranibizumab, intravitreal ranibizumab with photodynamic therapy, and intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for the treatment of retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2012;32:1181-9.
  37. Gharbiya M, Allievi F, Recupero V, et al. Intravitreal bevacizumab as primary treatment for retinal angiomatous proliferation: twelve-month results. *Retina* 2009;29:740-9.
  38. Montero JA, Fernandez MI, Gomez-Ulla F, Ruiz-Moreno JM. Efficacy of intravitreal bevacizumab to treat retinal angiomatous proliferation stage II and III. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:448-51.
  39. Atmani K, Voigt M, Le Tien V, et al. Ranibizumab for retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2010;24:1193-8.
  40. Hemeida TS, Keane PA, Dustin L, et al. Long-term visual and anatomical outcomes following anti-VEGF monotherapy for retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol* 2010;94:701-5.
  41. Reche-Frutos J, Calvo-Gonzalez C, Perez-Trigo S, et al. Ranibizumab in retinal angiomatous proliferation (RAP): influence of RAP stage on visual outcome. *Eur J Ophthalmol* 2011;21:783-8.

42. Hufendiek K, Hufendiek K, Panagakis G, et al. Visual and morphological outcomes of bevacizumab (Avastin(R)) versus ranibizumab (Lucentis(R)) treatment for retinal angiomatous proliferation. *Int Ophthalmol* 2012;32:259-68.
43. Kramann CA, Schopfer K, Lorenz K, et al. Intravitreal ranibizumab treatment of retinal angiomatous proliferation. *Acta Ophthalmol* 2012;90:487-91.
44. Parodi MB, Iacono P, Menchini F, et al. Intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the treatment of retinal angiomatous proliferation. *Acta Ophthalmol* 2013;91:267-73.
45. 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.
46. Gharbiya M, Parisi F, Cruciani F, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for retinal angiomatous proliferation in treatment-naïve eyes: long-term functional and anatomical results using a modified PRONTO-style regimen. *Retina* 2014;34:298-305.
47. Shin JY, Yu HG. Optical coherence tomography-based ranibizumab monotherapy for retinal angiomatous proliferation in Korean patients. *Retina* 2014;34:2359-66.
48. Inoue M, Arakawa A, Yamane S, Kadonosono K. Long-term results of intravitreal ranibizumab for the treatment of retinal angiomatous proliferation and utility of an advanced RPE analysis performed using spectral-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2014;98:956-60.
49. Tsaousis KT, Konidaris VE, Banerjee S, Empeslidis T. Intravitreal aflibercept treatment of retinal angiomatous proliferation: a pilot study and short-term efficacy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:663-5.
50. Oishi A, Tsujikawa A, Yamashiro K, et al. One-year result of aflibercept treatment on age-related macular degeneration and predictive factors for visual outcome. *Am J Ophthalmol* 2015;159:853-60.e1.
51. Park YG, Roh YJ. One year results of intravitreal ranibizumab monotherapy for retinal angiomatous proliferation: a comparative analysis based on disease stages. *BMC Ophthalmol* 2015;15:182.
52. Mrejen S, Jung JJ, Chen C, et al. Long-term visual outcomes for a treat and extend anti-vascular endothelial growth factor regimen in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *J Clin Med* 2015;4:1380-402.
53. Cho HJ, Lee TG, Han SY, et al. Long-term visual outcome and prognostic factors of Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254:23-30.
54. Daniel E, Shaffer J, Ying GS, et al. Outcomes in eyes with retinal angiomatous proliferation in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology* 2016;123:609-16.
55. Kim OJ, Kim JH, Kim JW, et al. Comparison of short-term clinical outcomes between intravitreal ranibizumab and aflibercept in retinal angiomatous proliferation. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:243-7.
56. Xu L, Mrejen S, Jung JJ, et al. Geographic atrophy in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2015;35:176-86.
57. Kuroda Y, Yamashiro K, Miyake M, et al. Factors associated with recurrence of age-related macular degeneration after anti-vascular endothelial growth factor treatment: a retrospective cohort study. *Ophthalmology* 2015;122:2303-10.
58. McBain VA, Kumari R, Townend J, Lois N. Geographic atrophy in retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2011;31:1043-52.
59. Sakurada Y, Yoneyama S, Sugiyama A, et al. Prevalence and genetic characteristics of geographic atrophy among elderly Japanese with age-related macular degeneration. *PLoS One* 2016;11:e0149978.
60. 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.
61. Yamazaki T, Koizumi H, Yamagishi T, Kinoshita S. Subfoveal choroidal thickness in retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2014;34:1316-22.
62. 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.
63. Grunwald JE, Daniel E, Huang J, et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014;121:150-61.
64. Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, et al. Growth of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2015;122:809-16.
65. Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R, et al. Treatment-and-extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases: a literature review and consensus recommendations. *Retina* 2015;35:1489-506.
66. Baek J, Lee JH, Kim JY, et al. Geographic atrophy and activity of neovascularization in retinal angiomatous proliferation. *Invest*

- Ophthalmol Vis Sci 2016;57:1500-5.
67. Kim YK, Park SJ, Woo SJ, Park KH. Choroidal thickness change after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment in retinal angiomatous proliferation and its recurrence. *Retina* 2016 Jan 5. [Epub ahead of print]
  68. Kaiser PK. Emerging therapies for neovascular age-related macular degeneration: drugs in the pipeline. *Ophthalmology* 2013;120(5 Suppl):S11-5.
  69. Kim JH, Lee TG, Chang YS, et al. Short-term choroidal thickness changes in patients treated with either ranibizumab or aflibercept: a comparative study. *Br J Ophthalmol* 2016 Mar 7. [Epub ahead of print]
  70. Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011;118:840-5.
  71. Balaratnasingam C, Lee WK, Koizumi H, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: a distinct disease or manifestation of many? *Retina* 2016;36:1-8.
  72. Kim JH. Short-term changes in choroidal thickness after aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2015;160:207.
  73. Ueta T. Safety in aflibercept versus ranibizumab. *Ophthalmology* 2014;121:e5.
  74. Beaumont PE, Petocz P, Kang HK. Is there risk of stroke with aflibercept? *Ophthalmology* 2014;121:e4.
  75. Avery RL. What is the evidence for systemic effects of intravitreal anti-VEGF agents, and should we be concerned? *Br J Ophthalmol* 2014;98 Suppl 1:i7-10.
  76. Cho HJ, Kim HS, Yoo SG, et al. Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab treatment for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol* 2015;160:1000-5.e2.
  77. 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.
  78. Hwang HJ, Chang YS, Kim JW, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for retinal pigment epithelial tear in retinal angiomatous proliferation. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:71-9.

국문초록

망막혈관종성증식에 대한 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 치료: 기존 문헌 고찰 및 치료 시 고려사항

망막혈관종성증식은 습성황반변성의 한 형태이다. 과거 망막혈관종성증식은 난치성 질환으로 알려져 왔는데, 항혈관내피성장인자 치료의 효과를 평가한 초기 임상시험들의 경우 망막혈관종성증식에서의 효과에 대해서는 제대로 평가하지 않았다. 그러나 망막혈관종성증식을 대상으로 항혈관내피성장인자 치료를 시행한 보다 최근의 연구들의 경우 대부분의 안에서 시력이 호전되거나 최소한 유지되는 결과를 보였는데, fixed-dosing, as-needed, treat-and-extend 등의 치료 방식에 상관 없이 비교적 만족할 만한 결과가 나타났다. 망막혈관종성증식은 다른 습성황반변성과는 구별되는 몇 가지 특징들을 보이는데, 맥락막이 매우 얇은 경우가 많고, 맥락막 위축이나 망막색소상피파열이 비교적 높은 빈도로 발생한다. 이러한 특징들은 치료 결과에 영향을 미칠 수 있기 때문에 망막혈관종성증식을 치료할 때에는 이와 같은 부분을 고려해야 할 것이다. 본 논문에서는 망막혈관종성증식을 대상으로 항혈관내피성장인자 치료를 시행한 기존의 연구 결과를 알아보고 치료 시 고려사항에 대해 토의하고자 한다.