초기에 시력이 좋았으나 치료 후 시력 저하가 나타난 습성 나이관련황반변성 환자들의 임상양상

Clinical Course of Patients with Neovascular Age-related Macular Degeneration Who Experienced Visual Deterioration after Treatment despite Initially Good Visual Acuity

신경훈, 김종우, 김철구, 이동원, 김재휘

Kyung Hun Shin, Jong Woo Kim, Chul Gu Kim, Dong Won Lee, Jae Hui Kim

건양대학교 의과대학 김안과병원 안과

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

Purpose: To evaluate the clinical course of patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) who experienced severe visual deterioration despite initially good visual acuity.

Methods: This retrospective observational study included patients diagnosed with wet AMD and treated with anti-vascular endothelial growth factor. Only patients whose initial best-corrected visual acuity (BCVA) was 0.5 or better but deteriorated to 0.1 or worse at the final visit were included. Patients were classified into three groups and analyzed; patients who experienced development of submacular hemorrhage (SMH) during the follow-up period were classified as SMH, patients who were lost to follow-up but then revisited were classified as lost to follow-up, and remaining patients were classified as remaining.

Results: Fifty-five eyes of 55 patients were included in the study. The mean follow-up period was 43.5 ± 9.4 months. In the SMH group ($n = 28$), the mean logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) BCVA was 0.46 ± 0.25 before SMH, 1.10 ± 0.30 at SMH onset, and 1.37 ± 0.46 at final follow-up. In the lost to follow-up group ($n = 14$), the mean BCVA was 0.33 ± 0.16 before follow-up loss, 1.33 ± 0.36 at the revisit, and 1.36 ± 0.46 at final follow-up. In the remaining group, mean BCVA was 0.24 ± 0.09 at diagnosis and 1.40 ± 0.37 at final follow-up.

Conclusions: Marked visual deterioration after SMH and loss to follow-up may be causes of severe visual loss in patients with neovascular AMD who initially showed good visual acuity.

Keywords: Age-related macular degeneration; Choroidal neovascularization; Treatment outcome

서론

습성 나이관련황반변성은 적절히 치료하지 않는 경우 실명을

유발할 수 있는 질환이다[1]. 최근 널리 이용되고 있는 항혈관 내피성장인자 치료를 통해 시력을 유지 혹은 개선할 수 있으나 [2-5], 일부 환자의 경우 치료에도 불구하고 만족할 만한 시력

Address reprint requests to Jae Hui Kim, MD

Kim's Eye Hospital, #136 Yeongsin-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07301, Korea
Tel: 82-2-2639-7664, Fax: 82-2-2639-7824
E-mail: kjh7997@daum.net

Received: 2019. 1. 22

Revised: 2019. 3. 9

Accepted: 2019. 4. 2

* This work was supported by Kim's Eye Hospital Research Center.

개선 효과를 얻을 수 없는 것으로 나타났다. 또한 대규모 임상 시험에서 보고된 항혈관내피성장인자 치료의 우수한 효과에 비해 실제 임상에서의 치료 효과는 상대적으로 좋지 않은 것으로 보고되었다[6,7].

습성 나이관련황반변성 환자를 치료할 때, 진단 시 비교적 좋은 시력이었음에도 불구하고 장기간 추적 관찰 과정에서 시력이 심하게 악화되는 경우를 경험하는 경우가 있다. 기존 연구들에 따르면 나이가 많을수록, 맥락막혈관신생의 크기가 클수록, 증상 발생 시점으로부터 치료가 시작되는 시점 사이의 기간이 길수록 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다[8,9]. 그러나 이러한 연구들은 실제 환자를 진료하면서 발생할 수 있는 추적 관찰이 단절된 후 재방문하거나 경과 관찰 기간 중 출혈이 발생하는 것과 같은 상황이 예후에 미치는 영향에 대해서는 충분히 평가하지 못하였다. 본 연구에서는 초진 당시 0.5 이상의 비교적 좋은 시력이었으나 최종 추적 관찰 시 시력이 0.1 이하로 악화된 습성 나이관련황반변성 환자의 임상양상을 알아 보았으며, 특히 추적 관찰이 단절되거나 출혈이 발생하는 상황 전후의 시력 변화에 초점을 맞추었다.

대상과 방법

본 연구는 헬싱키선언에 입각하여 시행되었으며, Institutional Review Board (IRB) 승인을 획득하였다(IRB No. A2017-05-001). 2011년 10월부터 2012년 10월까지 습성 나이관련황반변성으로 진단받고 1년 이상 추적 관찰한 환자들 중 초진 시 0.5 이상의 비교적 좋은 시력을 보였던 환자를 대상으로 후향적 의무 기록 분석을 시행하였다.

진단 시 최대교정시력, 안저검사, 형광안저혈관조영술 및 빛간섭단층촬영(Spectral OCT/SLO[®]; OTI Ophthalmic Technologies Inc., Miami, FL, USA) 결과를 확인하였다. 인도사이아닌그린 혈관조영술(HRA-2[®], Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany)의 경우 의사의 판단에 따라 선별적으로 시행되었는데, 인도사이아닌그린 혈관조영술에서 분지하는 혈관망 혹은 말단부 결절모양 혈관 이상이 발견된 경우 결절맥락막혈관병증으로 진단하였으며, 이러한 특징적인 소견이 발견되지 않은 경우 전형적 습성 나이관련황반변성으로 진단하였다. 인도사이아닌그린 혈관조영검사가 시행되지 않은 경우는 미분류 황반변성으로 진단하였다. 녹내장, 당뇨병망막병증, 망막혈관폐쇄, 황반원공, 시신경병증의 병력이 있는 경우, 유리체 망막수술을 시행받은 경우, 유리체내 항혈관내피성장인자 주사가 3회 미만인 환자는 제외하였다. 매체혼탁이 심해 검사 결과를 뚜렷하게 확인하기 어려웠던 경우 역시 제외하였다.

유리체내 항혈관내피성장인자 주사는 proparacaine hydrochloride 0.5% (Alcaine[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA)로 점안 마취한 후

povidone iodine (Samil Co. Ltd, Seoul, Korea) 용액으로 안검 및 결막낭을 소독하고, 개검기를 사용해 눈을 벌린 후 30제이지 주사 바늘로 애플리버셉트(2.0 mg/0.05 mL, Eylea[®], Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, USA), 라니비주맙(0.5 mg/0.05 mL, Lucentis[®], Genentech, San Francisco, CA, USA), 또는 베바시주맙(1.25 mg/0.05 mL, Avastin[®], Genentech)을 상이측 또는 하이측 섬모체 평면부를 통해 유리체 내로 주입하였다. 처음 3달 동안 1달 간격으로 연속적으로 3회 주입하였으며 이후 망막내액과 망막하액이 소실된 경우 추가적인 주사 치료를 시행하지 않고 1-4개월 간격으로 추적 관찰하였다. 추적 관찰 기간 동안 검사상 망막 출혈이나 망막내액/망막하액이 재발하는 경우 유리체내 항혈관내피성장인자 주사를 추가로 시행하였다.

최종 추적 관찰 시 0.1 이하로 시력이 악화된 환자의 경우 아래와 같이 3개군으로 나누어 시력의 변화 양상을 분석하였다. 추적 관찰 기간 중 중심와를 침범한 1유두면적 크기 이상의 황반하출혈이 발생한 경우 황반하출혈군, 6개월 이상 추적 관찰이 단절된 후 재방문한 경우 추적 관찰 단절군으로 분류하였으며 황반하출혈이나 추적 관찰 단절이 없었음에도 시력이 악화된 환자들의 경우는 나머지 군으로 분류하였다. 전체 환자를 대상으로 나이, 성별, 추적 관찰 기간, 시력, 인도사이아닌그린 혈관조영술상의 분류, 항혈관내피성장인자 주입 횟수에 대한 자료를 수집하였으며, 각 군에서 시력의 변화를 분석하였다. 추가적으로 최종 추적 관찰 시의 시력이 0.1 이하로 측정된 환자군과 그렇지 않은 환자군 사이에 황반하출혈의 빈도와 추적 관찰 단절의 빈도를 서로 비교하였다.

최대교정시력은 the logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR) 시력으로 변환하여 분석하였다. 통계는 SPSS 프로그램(IBM SPSS ver. 12.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 최종 추적 관찰 시 시력이 0.1 이하로 저하된 군과 그렇지 않은 군 사이의 비교는 Chi-square test를 이용하였다. 0.05 미만의 *p*값을 통계적으로 유의한 값으로 정의하였다.

결과

연구 기간 동안 394명이 습성 나이관련황반변성으로 진단되었으며, 이들 중 293명이 1년 이상 경과 관찰되었다. 상기 293명 중 진단 당시 시력이 0.5 이상이었는 경우는 86명이었는데, 이들 중 55명(55안)에서 최종 추적 관찰 시 시력이 0.1 이하로 측정되었다. 상기 55안의 평균 연령은 69.2 ± 9.2 세였으며, 남자는 32명(58%), 여자는 23명(42%)이었다. 평균 추적 관찰 기간은 43.5 ± 9.4 개월이었다. 전형적 습성 나이관련황반변성이 20안(36%), 결절맥락막혈관병증이 24안(44%), 미분류 황반변성은 11안(20%)이었다. 전체 55안의 평균 초진시력은 0.31 ± 0.19 , 최종 추적 관찰 시의 시력은 1.37 ± 0.38

Table 1. Baseline characteristics of patients when divided into three groups

	Submacular hemorrhage	Loss to follow-up	Remaining patients
Number of patients	28 (51)	14 (25)	13 (24)
Age (years)	68.3 ± 7.5	73.3 ± 10.8	68.9 ± 11.4
Diagnosis			
Typical exudative AMD	9 (32)	5 (36)	6 (46)
Polypoidal choroidal vasculopathy	14 (50)	6 (43)	4 (31)
Unclassified	5 (18)	3 (21)	3 (23)
Period of follow-up (months)	45.9 ± 9.6	41.1 ± 11.2	43.4 ± 11.1

Data are presented with mean ± standard deviation or n (%).

AMD = age-related macular degeneration.

Figure 1. Changes in mean logarithm of the minimum angle of resolution BCVA in the SMH group (A, $n = 28$), loss to follow-up group (B, $n = 14$), and remaining group (C, $n = 13$). (A) Visual acuity was measured at diagnosis, before development of SMH, when hemorrhage was noted (at SMH onset), and at the final visit. (B) Visual acuity was measured at diagnosis, before F/U loss (before loss to follow-up), when the patient revisited (at revisit), and at the final follow-up. (C) Visual acuity was measured at diagnosis and at final follow-up. BCVA = best-corrected visual acuity; SMH = submacular hemorrhage; F/U = follow-up.

이었으며, 추적 관찰 기간 동안 평균 항혈관내피성장인자 주사 횟수는 9.4 ± 2.3 회였다. 황반하출혈군, 추적 관찰 단절군 및 나머지군은 각각 28안(51%), 14안(25%) 및 13안(24%)이었으며, 각군의 특성은 Table 1에 정리되어 있다.

황반하출혈군의 경우 평균 연령은 68.3 ± 7.5 세였으며, 평균 추적 관찰 기간은 45.9 ± 9.6 개월(16–48개월)이었다. 전형적 습성 나이관련황반변성이 9안(32%), 결절맥락막혈관병증이 14안(50%), 미분류 황반변성은 5안(18%)이었다. 황반하출혈은 진단 후 평균 17.6 ± 9.0 개월(8–40개월)에 발생하였으며, 발생 후에는 평균 28.3 ± 7.6 개월 동안 추적 관찰되었다. 황반하출혈 발생 직전까지 평균 5.4 ± 1.8 회의 항혈관내피성장인자 주사를 받았으며, 발생 후 4.3 ± 1.2 회를 추가로 시행받았다. 진단 당시, 황반하출혈이 발생 직전, 황반하출혈이 발생 시 및 최종 추적 관찰 시의 평균 logMAR 시력은 각각 0.34 ± 0.24 , 0.46 ± 0.25 , 1.10 ± 0.30 , 및 1.37 ± 0.46 이었다(Fig. 1A). Fig. 2는 황반하출혈로 인한 시력 악화의 대표 증례를 보여주고 있다.

추적 관찰 단절군의 경우 평균 연령은 73.3 ± 10.8 세였으며, 평균 추적 관찰 기간은 41.1 ± 11.2 개월이었다. 전형적 습성 나이관련황반변성이 5안(36%), 결절맥락막혈관병증이 6안(43%), 미분류 황반변성은 3안(21%)이었다. 진단 후 추적 관찰 단절 전까지 평균 8.3 ± 2.6 개월 추적 관찰하였으며, 상기 기간 동안 4.4 ± 1.9 회의 항혈관내피성장인자 주사를 시행받았다. 환자는 추적 관찰 단절 전 마지막 검진 후 15.6 ± 10.5 개월에 병원을 재방문하였으며, 이후 평균 17.2 ± 4.1 개월 동안 추적 관찰하였다. 1안의 경우 추적 관찰 단절 기간 동안 타 병원에서 2회의 항혈관내피성장인자 주사를 시행받았으며, 나머지 13안의 경우 별도의 망막 검진이나 치료를 받지 않았다. 재방문 이후 평균 4.4 ± 2.1 회의 항혈관내피성장인자 주사가 추가로 시행되었다. 진단 당시의 시력은 0.29 ± 0.24 , 추적 관찰 단절 직전 시력은 0.33 ± 0.16 이었다. 재방문 당시의 시력은 1.33 ± 0.36 이었으며, 최종 추적 관찰 시 시력은 1.36 ± 0.46

Figure 2. Fundus photography (A, E, G, I), fluorescein angiography (B), indocyanine green angiography (C), and optical coherence tomography (D, F, H, J) findings of an eye diagnosed with polypoidal choroidal vasculopathy that developed submacular hemorrhage (SMH) during follow-up. The images were produced at diagnosis (A-D), before development of SMH (E, F), at SMH onset (G, H), and at final follow-up (I, J).

이었다(Fig. 1B). Fig. 3는 추적 관찰 단절로 인한 시력 악화의 대표 증례를 보여주고 있다.

나머지 군의 평균 연령은 68.9 ± 11.4 세였으며, 평균 추적 관찰 기간은 43.4 ± 11.1 개월이었다. 전형적 습성 나이관련황반변성이 6안(46%), 결절맥락막혈관병증이 4안(31%), 미분류 황반변성은 3안(23%)이었다. 추적 관찰 기간 동안 평균 9.3 ± 1.7 회의 항혈관내피성장인자 주사가 시행되었다. 진단 당시 시력은 0.24 ± 0.09 였으나 최종 추적 관찰 시의 시력은 1.40 ± 0.37 로 악화되었다(Fig. 1C).

진단 당시 시력이 0.5 이상이었으며, 최종 추적 관찰 시 0.1 이하로 시력이 저하되지 않은 31안 중 추적 관찰 기간 동안 중심와를 침범한 1유두면적 크기 이상의 황반하출혈이 발생한 경우는 5안(16.1%), 6개월 이상 추적 관찰이 단절된 후 재방문

Figure 3. Fundus photography (A, E, G, I), fluorescein angiography (B), indocyanine green angiography (C), and optical coherence tomography (D, F, H, J) findings of a patient who was lost to follow-up and then revisited. The images were produced at diagnosis (A-D), before loss to follow-up (E, F), when the patient revisited (G, H), and at final follow-up (I, J).

한 경우는 3안(9.6%)이었다. 최종 추적 관찰 시 0.1 이하의 시력 저하가 나타난 55안과 비교하였을 때, 상기 31안에서 황반하출혈이 관찰된 빈도는 유의하게 더 낮았으며($p = 0.001$), 추적 관찰 단절 후 재방문한 빈도는 유의한 차이가 없었다($p = 0.170$).

고찰

습성 나이관련황반변성을 항혈관내피성장인자를 이용하여 치료하면서 2년 이상 추적 관찰한 기존 연구의 경우 초기 치료로 호전되었던 시력이 장기적으로 점차 저하될 수 있는 것으로 보고되었다[10].

황반하출혈이 동반된 습성 나이관련황반변성의 시력 예후

는 좋지 않은 것으로 보고되고 있다[11]. 기존의 연구들은 황반하출혈이 발생한 습성 나이관련황반변성에서도 항혈관내피성장인자 치료를 통해 시력을 호전시킬 수 있다고 보고하였는데 [12,13], 그럼에도 불구하고 추적 관찰 중 황반하출혈이 발생하는 경우 예후를 악화시킬 수 있는 것으로 나타났다[14]. 본 연구에서는 최종 시력이 0.1 이하로 악화된 환자들의 경우 그렇지 않은 경우에 비해 황반하출혈의 빈도가 유의하게 더 높았는데, 이는 황반하출혈의 발생이 좋지 않은 시력 예후와 연관되었을 가능성을 시사한다. 황반하출혈군에 속한 환자들은 출혈 발생 시 시력이 급격히 악화된 소견을 보였으며, 이후 추가적인 치료를 통해 시력의 일부 호전이 나타났음에도 불구하고 진단 시의 시력에 비해 여전히 유의하게 악화된 소견을 보였다. 이와 같은 결과는 추적 관찰 중 출혈이 발생한 환자들에게 예후를 설명할 때, 추가적인 치료에도 불구하고 장기 예후가 좋지 않을 수 있음을 주지시킬 필요가 있다는 점을 보여준다.

실제 습성 나이관련황반변성 환자를 치료하던 도중 환자가 의료진과 상의하지 않고 병원에 내원하지 않는 경우는 드물지 않게 발생한다. 최근 555명의 환자를 대상으로 장기 추적 관찰한 Rasmussen et al. [15]의 연구에 따르면 처음 진단 후 4년 동안 환자가 임의로 추적 관찰을 단절한 경우는 전체 555명 중 60명(11%)이었으며, 그 원인으로는 암이나 심혈관계의 질환과 같은 심각한 전신질환, 치료에 대한 불신, 타 병원 방문 등이 있었다. Oishi et al. [16]의 연구에서는 87명의 환자 중 19명(23%)에서 추적 관찰이 단절되었는데, 초진 시 시력이 낮은 경우 추적 관찰이 단절되는 경우가 많은 것으로 나타났다. Nunes et al. [17]의 연구에서는 82명의 환자 중 24명(29%)에서 추적 관찰이 단절되었는데, 전화 인터뷰가 가능하였던 19명 중 8명(42.1%)의 경우 치료 효과에 대한 불만이 그 원인이었다. Jung and Moon [18]은 추적 관찰 단절 환자에서 우울 및 불안 척도가 높은 것으로 보고하였다. 본 연구에서는 추적 관찰 단절의 원인에 대해 정확하게 확인하기 어려운 경우가 많았으며, 따라서 그 원인과 관련된 분석을 따로 시행하지 못하였다.

치료 중 추적 관찰이 단절된 경우 시력 예후가 좋지 않을 수 있다는 점은 쉽게 예상해 볼 수 있다. 그러나 습성 나이관련황반변성에서 치료 도중 추적 관찰이 단절되었다가 재내원한 환자의 임상 경과가 국내 학술지에 보고된 경우는 없었다. 본 연구에서는 추적 관찰 단절 후 재방문하였을 때의 시력은 단절 전의 시력에 비해 뚜렷하게 악화되어 있었으며, 추가 치료에도 불구하고 최종 시력 예후는 매우 불량하였다. 본 연구에서는 최종 시력이 0.1 이하로 악화된 환자들의 경우(24%) 그렇지 않은 경우(9.6%)에 비해 추적 관찰이 단절되었다가 병원에 재방문한 비율이 더 높은 경향을 보였다. 비록 통계적으로 유의한 차이는 아니었으나 양 군 간에 2배가 넘는 차이가 나타났다는 점을 고려하였을 때, 추적 관찰의 단절이 예후의 악화에 일부 기여하였을 가능성을 배제할 수는 없을 것이다. 또한 본 연

구에서는 소수의 환자만이 추적 관찰 단절군에 속한 관계로 시력 변화를 제외한 나머지 부분, 예를 들어 재치료 시의 시력 호전 정도를 예측할 수 있는 인자 등에 대해서는 적절한 분석이 가능하지 않았다. 향후 이러한 부분에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

지속적인 항혈관내피성장인자 치료에도 불구하고 일부 환자들은 뚜렷한 시력 감소를 경험하는 것으로 알려져 있다. 라니비주마를 이용한 초기 임상시험에서는 24개월에 시력이 20/200 이하로 저하된 환자가 전체의 15.0%였으며, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) score 30 이상의 심한 시력 저하는 2.5%에서 나타났다[2]. 또 다른 연구의 경우[19] 치료 12개월에 시력이 20/200 이하로 저하된 환자가 전체의 6-9%였으며, ETDRS score 15 이상의 시력 저하는 5-8%에서 나타났다. Singer et al. [10]의 연구에서는 19%에서 48-64개월의 경과 관찰 기간 동안 ETDRS score 15 이상의 시력 저하가 나타났다. 본 연구에서는 13명의 환자에서 항혈관내피성장인자 치료에도 불구하고 시력이 심하게 저하되었다.

임상시험과 비교하여 실제 환자 진료 시 항혈관내피성장인자의 치료 효과가 덜 만족스러운 데에는 보다 적은 병원 방문, 검사 및 치료 횟수가 영향을 미치는 것으로 보고되었다[20]. 본 연구에서 나머지군의 경우 평균 43.4개월의 추적 관찰 기간 동안 항혈관내피성장인자 주사를 평균 9.3회 시행하였다. 이는 기존의 해외 연구들에 비해 상대적으로 적은 횟수였으며, 24개월 추적 관찰한 국내 연구[4]에 비해서도 상대적으로 적은 경향을 보였다. 초기 3회 주사 후 재발하는 경우에 추가 주사를 시행하는 방식의 치료는 일반적으로 병변의 재발을 신속하게 확인하고 치료하기 위해서 1개월마다 경과 관찰하는 것을 권장하고 있는데[21], 본 연구에서는 치료자의 판단에 따라 병원 방문 사이의 기간이 4개월까지 연장되었다. 따라서 일부 환자에서 병변의 재발이 늦게 발견되었을 가능성이 있으며, 이와 같은 치료의 지연이 치료 결과에 영향을 주었을 수 있다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 본 연구는 후향적 연구이며, 환자 특성에 따라 3개 군으로 구분하여 결과를 분석하였는데, 각 군 내에 상대적으로 적은 수의 환자만이 포함되었다. 또한 앞서 언급하였듯이 경과 관찰 사이의 기간이 경우에 따라 4개월까지 연장되었기에 일부 환자들은 충분한 치료를 시행받지 못하였을 가능성이 있다. 본 연구에서는 3가지 항혈관내피성장인자 약제인 라니비주마, 애플리버셉트, 및 베바시주마이 혼용되었다. 일반적으로 세 약제 모두 습성 황반변성을 효과적으로 치료할 수 있는 것으로 알려져 있다[22]. 기존의 연구 결과에 따르면 베바시주마와 라니비주마는 그 효과에 유의한 차이가 나타나지 않았으며[19], 라니비주마와 애플리버셉트 역시 실제 진료 환경에서 환자 예후에 큰 차이가 없었던 것으로 보고되었다[23]. 그러나 애플리버셉트의 경우 베바시주마이나 라니비주마에 반응이 제한적인 경우에도 일부 효과를 보일 수 있는 것

으로 알려져 있어[24] 서로 다른 약제를 혼용하였다는 점이 본 연구의 결과에 일부 영향을 미쳤을 가능성을 완전히 배제하기는 어려울 것이다.

요약하면, 본 연구는 진단 당시 0.5 이상의 비교적 좋은 시력이었으나 최종 추적 관찰 시 시력이 0.1 이하로 심하게 악화된 환자들의 시력 변화에 대해 분석하였으며, 추적 관찰이 단절되었거나 황반하출혈이 발생한 경우 시력이 심하게 저하되는 경향을 확인할 수 있었다. 적극적인 추가 치료를 통해 일부 환자에서 시력의 호전을 기대할 수 있었으나 시력이 문제 발생 이전과 비슷한 수준으로 회복되지 않는 결과를 보였다. 이와 같은 본 연구의 결과는 습성 나이관련황반변성으로 진단된 환자와 예후를 예측하고 관련 내용을 환자와 상담할 때, 유용하게 이용할 수 있을 것으로 생각된다. 향후 황반하출혈이나 추적 관찰 단절 환자에서 보다 적극적인, 많은 횟수의 주사 치료가 시력 회복에 영향을 미칠 수 있을지에 대한 추가 연구가 필요할 것이다.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest relevant to this article.

References

- Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology* 2008;115:116-26.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
- Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013;120:2292-9.
- Jang HJ, Song SJ, Bae JH. Long-term effect of intravitreal ranibizumab injection on choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:1359-64.
- Kang S, Cho WK, Roh YJ. The efficacy of ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:725-30.
- Wolf A, Kampik A. Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:647-55.
- Gabai A, Veritti D, Lanzetta P. One-year outcome of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a thorough analysis in a real-world clinical setting. *Eur J Ophthalmol* 2014;24:396-401.
- Korb C, Zwiener I, Lorenz K, et al. Risk factors of a reduced response to ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration--evaluation in a clinical setting. *BMC Ophthalmol* 2013;13:84.
- Finger RP, Wickremasinghe SS, Baird PN, Guymer RH. Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2014;59:1-18.
- Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:1175-83.
- Scupola A, Coscas G, Soubrane G, Balestrazzi E. Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999;213:97-102.
- Shienbaum G, Garcia Filho CA, Flynn HW Jr, et al. Management of submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration with anti-vascular endothelial growth factor monotherapy. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1009-13.
- Altaweel MM, Daniel E, Martin DF, et al. Outcomes of eyes with lesions composed of >50% blood in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology* 2015;122:391-8.e5.
- Cho JH, Ryoo NK, Cho KH, et al. Incidence rate of massive submacular hemorrhage and its risk factors in polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2016;169:79-88.
- Rasmussen A, Bloch SB, Fuchs J, et al. A 4-year longitudinal study of 555 patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:2630-6.
- Oishi A, Mandai M, Nishida A, et al. Remission and dropout rate of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2011;21:777-82.
- Nunes RP, Nóbrega MJ, De Novelli FJ, et al. Causes of interruption of bevacizumab therapy in age-related macular degeneration. *Arq Bras Oftalmol* 2010;73:146-9.
- Jung JW, Moon YS. Depression and anxiety in Korean patients with age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53:792-800.
- 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.
20. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. Am J Ophthalmol 2009;148:409-13.
 21. 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.
 22. Mehta H, Tufail A, Daien V, et al. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. Prog Retin Eye Res 2018;65:127-46.
 23. Lotery A, Griner R, Ferreira A, et al. Real-world visual acuity outcomes between ranibizumab and aflibercept in treatment of neovascular AMD in a large US data set. Eye (Lond) 2017;31:1697-706.
 24. Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB, et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2013;156:29-35.e2.

국문초록

초기에 시력이 좋았으나 치료 후 시력 저하가 나타난 습성 나이관련황반변성 환자들의 임상양상

목적: 초진 시 좋은 시력을 보였으나 치료 후 심각한 시력 저하가 발생한 습성 나이관련황반변성 환자들의 임상양상을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 습성 나이관련황반변성으로 진단받고 항혈관내피성장인자 치료를 받은 환자들 중 초진 시력이 0.5 이상이었으나 최종 추적 관찰 시 시력이 0.1 이하로 악화된 환자를 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 추적 관찰 중 황반하출혈이 발생한 경우를 황반하출혈군, 6개월 이상 추적 관찰이 단절된 후 재내원한 경우를 추적 관찰 단절군, 나머지 환자들을 나머지군으로 분류하여 시력 변화를 분석하였다.

결과: 전체 55명(55안)을 대상으로 연구를 시행하였으며, 평균 추적 관찰 기간은 43.5 ± 9.4 개월이었다. 황반하출혈군(28안)의 평균 logarithm of minimal angle of resolution 시력은 황반하출혈이 발생하기 직전 0.46 ± 0.25 에서 황반하출혈 발생 시 1.10 ± 0.30 , 최종 추적 관찰 시 1.37 ± 0.46 으로 측정되었다. 추적 관찰 단절군(14안)의 경우 추적 관찰 단절 직전 시력 0.33 ± 0.16 에서 재방문 시 1.33 ± 0.36 , 최종 추적 관찰 시 1.36 ± 0.46 으로 측정되었다. 나머지군(13안)의 경우 진단 당시 시력은 0.24 ± 0.09 , 최종 추적 관찰 시의 시력은 1.40 ± 0.37 이었다.

결론: 황반하출혈 발생 후 및 추적 관찰 단절 후 시력이 뚜렷하게 저하되었다는 점을 고려하였을 때 이와 같은 현상이 초기에 좋은 시력을 보였던 습성 나이관련황반변성 환자에서 심각한 시력 저하의 원인이 될 수 있을 것으로 생각된다.