

2008년 8월  
석사학위논문

습성황반변성에서 광역학치료와  
항혈관내피세포성장인자투여 효과

조선대학교 대학원

의 학 과

이 영 창

습성황반변성에서 광역학치료와  
항혈관내피세포성장인자투여 효과

PDT & anti-VEGF on the wet age-related macular  
degeneration

2008년 8월 25일

조선대학교 대학원

의 학 과

이 영 창

습성황반변성에서 광역학치료와  
항혈관내피세포성장인자투여 효과

지도교수 최 광 주

이 논문을 의학석사 학위신청 논문으로 제출함

2008년 4월

조선대학교 대학원

의 학 과

이 영 창

# 이영창의 석사학위 논문을 인준함

위원장	조선대학교	교수	지남철	인
위원	조선대학교	교수	최광주	인
위원	조선대학교	교수	노준	인

2008년 5월

조선대학교 대학원

# 목차

표 목 차

도 목 차

Abstract

서 론	1
연구대상 및 방법	2
결 과	4
고 찰	5
참고문헌	7

# 표 목 차

Table 1. Age and sex distribution	· · · · · 10
-----------------------------------	--------------

# 도 목 차

Figure 1. Comparison of visual acuity after PDT and intravitreal  
bevacizumab on the wet AMD . . . . . 12

# Abstract

## PDT & anti-VEGF on the wet age-related macular degeneration

Young-Chang Lee

Advisor: Prof. Gwang-Ju Choi M.D.

Department of Medicine

Graduate School of Chosun University

**Purpose:** To compare the effect of photodynamic therapy(PDT) with verteporfin and intravitreal bevacizumab in patient with wet age-related macular degeneration (AMD)

**Method:** Author evaluated 29 eyes 29 patient with wet age-related macular degeneration. The 29 patients were divided two groups: photodynamic therapy group and intravitreal bevacizumab group. Each groups received one of the treatment and the visual acuity was evaluated after three months.

**Result:** There was no significant difference in visual acuity between the effect of photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab in patient wet AMD.

**Conclusion:** The photodynamic therapy treatment and intravitreal bevacizumab in patient wet AMD have the similar effect in improvement in visual acuity.

**Key Words:** Age-related macular degeneration, Bevacizumab, Photodynamic therapy, Visual acuity



# 서론

나이관련황반변성(이하 황반변성)은 50세 이상에서 일어나는 황반의 변성질환으로 서구에서는 노인실명의 가장 주된 원인이며, 우리나라에서도 점점 증가하고 있다.<sup>1-3</sup>

황반변성환자에서 시력장애의 중요한 원인은 망막하에 발생한 맥락막신생혈관이다. 치료법은 현재까지 약물요법, 방사선요법, 황반전이술, 광역학요법 등이 시도되었으나 시력을 호전시킬 수 있는 만족스러운 결과를 얻어낸 치료법으로 인정받지 못하고 있다.<sup>4-11</sup>

Verteporfin을 이용한 광역학요법(Photodynamic therapy)는 맥락막신생혈관을 일시적으로 폐쇄시켜 시력을 유지하고자 하는 치료로서 광범위한 전향적 연구인 TAP study<sup>12</sup>와 VIP study<sup>13</sup>의 발표에 근거하여 황반변성과 병적 근시에서 발생한 중심오목아래의 신생혈관에 광범위하게 사용되고 있다. 그러나 문제점은 시력회복보다는 유지하거나 과도한 감소를 막아내자는 차원의 치료이며, 막혔던 혈관이 다시 열려 증상이 악화될 수 있어서 3개월마다 재치료를 받아야 하고 비용부담이 크다는 단점이 있다.

근래에 접어들면서 항혈관내피세포제제(anti-VEGF, anti-vascular endothelial growth factor)가 혈관신생을 억제하고 혈관의 투과성을 감소시키는 약리작용을 이용하여, 암치료약제로 개발되고 안과영역에서도 병적인 신생혈관이 유도되어 시력을 떨어뜨리는 질환에 이용되고 있다.<sup>14-17</sup> Bevacizumab은 anti-VEGF로서 세포외로 분비된 VEGF에 대항하는 단일클론항체로 미국식품위생청에서 전이성 직장암의 치료에 사용되도록 인정된 약제이나, 습성황반변성의 원인인 맥락막신생혈관에도 효용이 인정되어 최근 임상적으로 사용되고 있다.

저자는 지금까지 광범위하게 사용되고 있는 광역학치료법과 bevacizumab의 안내주사를 시행하여 이들의 안전성과 치료효과를 비교하여 보고자 한다.

## 연구 대상 및 방법

습성황반변성으로 진단받은 환자를 대상으로 하여 verteporfin을 이용한 광역학요법과 유리체강내 bevacizumab주사를 시행 받은 29명 29안을 대상으로 광역학요법군과 항혈관내피세포치료군으로 나누어 후향적으로 조사하였다. 진용한 시력표를 이용한 최대교정시력을 측정하였고, 형광안저혈관조영(fluorescein angiography, FAG)을 시행하였으며 시술 후 3개월까지 추적관찰을 시행하여 변화를 측정하였다.

광역학치료는 TAP study<sup>15</sup>에서 권유한 치료법을 따랐으며, 먼저 형광안저촬영 결과를 통해 병변부위 중 최장 축(Greatest Linear Dimension, GLD)을 투명한 밀리미터 자를 사용하여 측정하였고 카메라 렌즈배율(35도인 경우 2.5, 50도인 경우 1.8)로 나누어 안저에서 실제 병변 크기를 계산하였다. 이렇게 해서 얻어진 값에 병변의 가장자리에서 적어도 500 $\mu$ m의 안전범위를 포함하기 위하여 1000 $\mu$ m를 더하여 레이저의 조사범위를 정하여 조사하였다. 환자의 키와 몸무게를 구하여 체표면적을 계산하고 체표면적당( $m^2$ ) 6 mg의 verteporfin (Visudyne<sup>®</sup>,Novartis AG, Basel, Switzerland)을 희석용 5% 포도당과 섞어 30 ml가 되게 한 후 3 ml/min의 속도로 천천히 약 10분간 정맥 주사하였다. 레이저는 원래 그대로를 사용하였는데 689 nm 파장의 비열성(non-thermal)의 다이오드 레이저로 verteporfin 정맥주사 시작 후 15분 뒤에 시작하여 83초간 조사하여 평방 센티미터 당의 조사량을 얻도록 하였다. Bevacizumab 주사의 경우에는 일반적인 방법으로 베타딘 용액과 알코올로 소독한 상태에서 시술 전날 옮겨놓은 4 mg/0.1 cc의 bevacizumab을 30 G 주사바늘과 1 cc 주사기로 각막윤부에서 2.5 mm ~ 3.0 mm 떨어져 평면부를 통해 안구 내로 주입하였다. 안구 내 주사로 생길 수 있는 염증을 예방하기 위해 Gatiflo<sup>®</sup>(한독제약,퀴놀론 점안액)를 하루 4회씩 1주간 점안하였으며 이후 염증이 없는 것이 확인되면 점안을 중지하였다.

시술 후 3개월에 측정된 시력은 진용한시력표를 이용하여 최대교정시력을 측정하였고, 골드만압평안압계를 이용하여 안압을 측정하고 형광안저혈관조영을 시행하여 시술 전 측정치와 비교하여 신생혈관의 크기를 비교하였다. 3개월에 시행한 형광안저촬영소견상 맥락막신생혈관에서의 확실한 누출이 있거나 신생혈관의 크기가 증가하였을 때에는 처음 치료법과 같은 방법으로 재치료를 시행하였다. 3개월 이상 추적 관찰되고 모든 검사를 시행 받은 경우만 연구에 포함시켜 두 군 간의 결과를

비교하였다. 통계적 분석은 SAS(V8)을 사용하였고 p-value는 0.05 이하일 때만 통계학적으로 의미가 있는 것으로 하였다.

## 결 과

광역학치료군과 항혈관내피세포치료군으로 나누어 결과를 분석하였다. 광역학치료군은 15명, 15안으로서 평균 연령은  $60.00 \pm 15.73$ 세였으며 남녀 비율은 8:7 이었다. 항혈관내피세포치료군은 14명, 14안으로서 평균 연령은  $72.56 \pm 5.9$ 세였으며 남녀 비율은 2:12 이고 두 군 간의 기본적인 특성은 비슷하였다(Table 1).

광역학치료군에서 시술 전 시력과 시술 후 3개월의 시력은 시술전  $0.23 \pm 0.02$ 에서 시술후 1개월째  $0.20 \pm 0.01$ , 3개월째  $0.20 \pm 0.02$ 으로 시력의 감퇴가 경미하였다. 항혈관내피세포치료군은 시술전  $0.13 \pm 0.04$ 에서 시술 후 1개월째  $0.17 \pm 0.01$ 로 약간 호전되었으나, 시술 후 3개월째는  $0.10 \pm 0.01$ 으로 약간 감소하였다. 시술 후 3개월째 항혈관내피세포치료군에서 시력이 수치 상으로 좋은 결과를 보인듯하나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(Figure 1).

## 고 찰

서구에서 가장 흔한 노인실명의 원인이며 한국에서도 점차 그 유병률이 증가하고 있다. 황반변성에서 발생한 맥락막신생혈관에 대해서는 지금까지 레이저광응고술, 약물학적요법, 방사선요법, 황반하수술 등 여러 가지 치료법이 시도되고 있으나 시력호전을 유도하지는 못하였다.

미국식품의약청의 허가를 받은 뒤 사용되고 있는 verteporfin을 이용한 광역학치료는 심한 시력상실의 위험을 줄일 수 있는 치료법 중 하나이다. 한국에서도 내국인을 대상으로 치료가 시작되었고 연구 결과 평균 14.93개월 동안의 경과관찰 동안 평균 2.46회의 치료를 시행하였으며 재치료 간격은 2개월에서 15개월까지 다양하였다고 보고되어지고 있다.<sup>19</sup>

Bevacizumab은 VEGF의 항체로 개발된 약제로, VEGF의 특성 즉 병적 상황에서 비정상적으로 혈관신생을 유도하고 혈관투과성을 증가시키는 작용을 억제함으로써 혈관신생을 억제하고 혈관투과성을 감소시켜 맥락막신생혈관의 퇴화를 유도할 수 있다는 이론적 근거하에 사용되고 있다.<sup>20-25</sup> Resenfeld는 bevacizumab을 안과영역에서 처음 사용하여 보고하였다.<sup>26</sup> 그는 bevacizumab을 정맥에 투여하여 습성황반변성에서 시력의 호전을 보고하였으나, 전신 투여는 작지만 뚜렷한 혈전색전 발생의 위험이 있고 암 환자에서 뇌경색이나 심근경색과 같은 질환의 위험이 있다고 보고하였다. 그 후 훨씬 적은 용량을 유리체내에 주사할 때에도 동일한 효능이 발휘된다면 전신 부작용의 위험이 낮추면서 시력증진을 이룰 수 있다고 생각되면서 유리체 내에 투여되기 시작하였다.

저자는 황반변성에서 발생한 맥락막신생혈관의 퇴화를 목적으로 사용한 유리체강 내 bevacizumab주사를 시행하고 그 결과를 광역학치료만 시행한 군과 비교하여 본 결과, 시술 후 1개월과 3개월째 시력은 항혈관내피세포투여군에서 호전을 보여 광역학치료군 비해 한 향상된 결과를 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Fig.1).

결론적으로 습성황반변성에 대한 bevacizumab의 유리체강내 치료효과는 PDT와 비슷하거나 나았으나 시술방법이나 비용면에서 장점이 많았다.그러나 습성황반변성의 치료에 대한 광역학치료 및 항혈관내피세포성장인자 투치료의 정확한 치료효과를 비교하고 알아보기 위해서는 대단위 환자치료군을 대상으로 전향적인 비교-대

조금 연구를 시행하여야 할 것이다.

## 참고문헌

- 1) Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
- 2) Klein R, Davis MD, Magli YL, et al. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991;98:1128-34.
- 3) Ferris FL 3rd. Senile macular degeneration: Review of epidemiologic features. *Am J Epidemiol* 1983;118:132-51
- 4) Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman LA. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-2.
- 5) Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1220-31.
- 6) Hart PM, Chakravarthy U, MacKenzie G, et al. Therapy for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration : results of follow up in a non-randomized study. *Br J Ophthalmol* 1996;80:1046-50.
- 7) Finger PT, Berson A, Szechter A. Ophthalmic plaque radiotherapy for age-related macular degeneration associated with subretinal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1999;127:170-7.
- 8) Marcus DM, Peskins E. The AMDRT Research Group. The age-related macular degeneration radiotherapy trial (AMDRT): one year results from a pilot study. *Am J Ophthalmol* 2004;138:818-28.
- 9) Bergink GJ, Hoyng CB, van der Maazen RW, et al. A randomized controlled clinical trial of the efficacy of radiation therapy in the control of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: radiation versus observation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:321-5.
- 10) Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB. Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy : a pilot study. *Br J Ophthalmol* 1993;77:265-73.
- 11) Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, et al. Visual reports after surgical

- removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1994;101:1384-96.
- 12) 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. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-45.
  - 13) 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.
  - 14) 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.
  - 15) Verteporfin Roundtable 2000 and 2001 Participants, Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group Principal Investigators, Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group Principal Investigators. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina* 2002;22:618.
  - 16) Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003;110:1517-25.
  - 17) Rechtman E, Danis RP, Pratt LM, Harris A. Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2004;88:344 7.



- 18) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
- 19) Lee DW, Kwon OW. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization. Interval and number of application of verteporfin therapy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:736-43
- 20) Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.
- 21) Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25:1118.
- 22) Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R, Bird AC. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *Am J Ophthalmol* 2004;137:504-10.
- 23) Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002;120:3384-6.
- 24) Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
- 25) VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina* 2005; 25:815-27.
- 26) Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112:1048-53.
- 27) Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:3315.

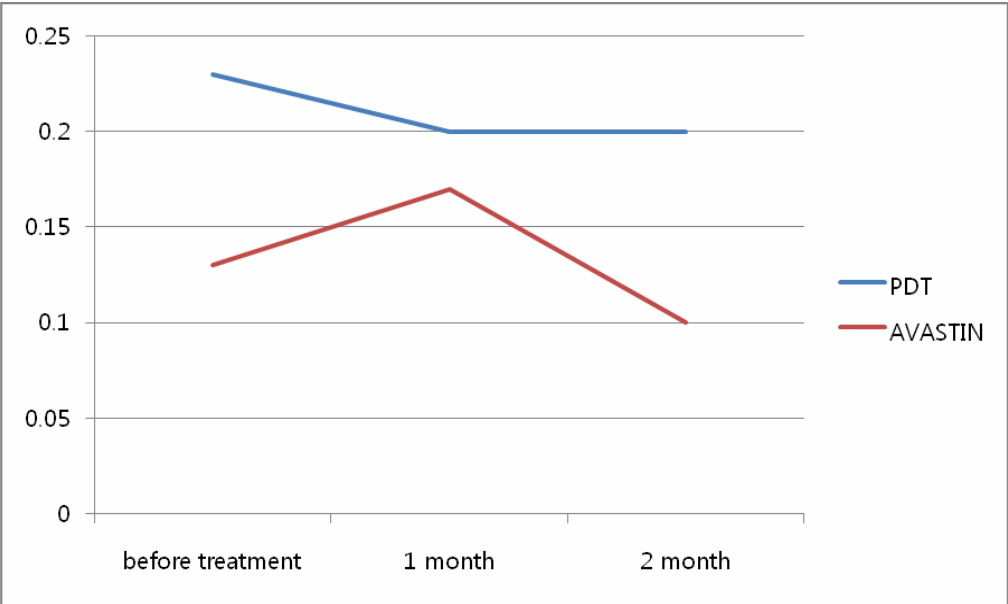
Table 1. Age and sex distribution

	Total	Group 1	Group 2
Mean Age (SD)	64.71 ±14.18	60.00±15.73	72.56±5.9
Patient No.	29	15	14
Male : Female	10 : 19	8 : 7	2 : 12

Group 1 : PDT

Group 2 : Intravitreal bevacizumab

Figure 1. Comparison of visual acuity after PDT and intravitreal bevacizumab



# 저작물 이용 허락서

학과	의학과	학번	20067538	과정	(석사), 박사
성명	한글: 이영창      한문: 李 泳 昌      영문: Lee Young Chang				
주소	광주시 북구 각화동 글로벌아파트 101동 1207호				
연락처	E-mail : leey-2000@hanmail.net				
논문제목	한글 : 습성황반변성에서 광역학 치료와 항혈관내피세포성장인자투여 효과				
	영문 : PDT & anti-VEGF on the wet age-related macular degeneration				
<p>본인이 저작한 위의 저작물에 대하여 다음과 같은 조건 아래 조선대학교가 저작물을 이용할 수 있도록 허락하고 동의합니다.</p> <p style="text-align: center;">- 다                    음 -</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 저작물의 DB구축 및 인터넷을 포함한 정보통신망에의 공개를 위한 저작물의 복제, 기억장치에의 저장, 전송 등을 허락함.</li> <li>2. 위의 목적을 위하여 필요한 범위 내에서의 편집과 형식상의 변경을 허락함. 다만, 저작물의 내용변경은 금지함.</li> <li>3. 배포·전송된 저작물의 영리적 목적을 위한 복제, 저장, 전송 등은 금지함.</li> <li>4. 저작물에 대한 이용기간은 5년으로 하고, 기간종료 3개월 이내에 별도의 의사표시가 없을 경우에는 저작물의 이용기간을 계속 연장함.</li> <li>5. 해당 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 출판을 허락을 하였을 경우에는 1개월 이내에 대학에 이를 통보함.</li> <li>6. 조선대학교는 저작물 이용의 허락 이후 해당 저작물로 인하여 발생하는 타인에 의한 권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않음.</li> <li>7. 소속 대학의 협정기관에 저작물의 제공 및 인터넷 등 정보통신망을 이용한 저작물의 전송·출력을 허락함.</li> </ol> <p style="text-align: center;"><b>동의여부 : 동의( 0 )      반대(      )</b></p> <p style="text-align: center;">2008년    8월    일</p> <p style="text-align: right;">저작자: 이 영 창 (인)</p> <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;"><b>조선대학교 총장 귀하</b></p>					