치료 중단 후 1년 이상 재발 이력이 없는 결절맥락막혈관병증 환자의 임상특징

Clinical Features of Eyes with Polypoidal Choroidal Vasculopathy and No Recurrence Over One Year

박재현¹ · 이 국² · 박영훈¹

Jae Hyun Park, MD¹, Kook Lee, MD², Young Hoon Park, MD, PhD¹

가톨릭대학교 의과대학 안과 및 시과학교실¹, 압구정성모안과²

Department of Ophthalmology and Visual Science, College of Medicine, The Catholic University of Korea¹, Seoul, Korea
Apgujung St. Mary's Eye Center², Seoul, Korea

Purpose: We here describe the clinical features of eyes with polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) that exhibited good visual acuity (VA) over one year without additional treatment.

Methods: Patients newly diagnosed with PCV who received anti-vascular endothelial growth factor injections three times per month, with or without photodynamic therapy, were retrospectively reviewed. We divided the patients into those who maintained good VA for over one year (nonrecurrent group, 47 eyes) and those who required further treatment because of recurrence (recurrent group, 54 eyes). We compare the baseline characteristics including optical coherence tomographic and indocyanine green angiographic data of the two groups.

Results: The nonrecurrent group (initially treated via single or combination therapy) exhibited a smaller greatest linear dimension (GLD) ($p < 0.001$), fewer polyps ($p < 0.001$), and no pigment epithelial detachment (PED) at baseline ($p = 0.003$) compared to the recurrent group. Logistic regression revealed that a lower GLD ($p = 0.002$), fewer polyps ($p = 0.013$), and absence of PED ($p = 0.025$) were associated with a favorable prognosis.

Conclusions: PCV eyes with smaller lesions, fewer polyps, and no PED at baseline exhibited no recurrence with good VA for over one year after treatment. Such patients can be expected to show a benign course after treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(9):1048-1056

Keywords: Anti-vascular endothelial growth factor, Photodynamic therapy, Polypoidal choroidal vasculopathy

결절맥락막혈관병증(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)은 습성 나이관련황반변성(age-related macular degen-

eration, AMD)의 아형으로, Yannuzzi et al¹이 1990년에 최초로 언급하였다. PCV는 인도사이아닌그린혈관조영술(indocyanine green angiography, ICGA)에서 결절-유사 동맥류 확장과 함께 맥락막 혈관의 분지를 특징으로 한다.²⁻⁴

Uyama et al⁵은 PCV의 자연 경과와 관련하여, 50%의 환자는 양호한 경과를 보이는 반면 나머지 절반은 출혈과 누출 등이 반복되어 황반부의 변성 및 시력 손실로 이어졌다고 보고하였다. PCV에서 시각 장애를 일으키는 정도는 다양하나, 일반적으로 wet AMD보다 시력예후가 더 좋은 것으로 알려져 있다.^{5,6}

■ Received: 2020. 1. 29. ■ Revised: 2020. 4. 26.

■ Accepted: 2020. 8. 20.

■ Address reprint requests to **Kook Lee, MD**
Apgujung St. Mary's Eye Center, #859 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06023, Korea
Tel: 82-2-3445-3457, Fax: 82-2-3445-4243
E-mail: youth29@naver.com

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2020 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

PCV를 치료하기 위한 효과적인 방법으로 verteporfin을 이용한 광역학요법(photodynamic therapy, PDT), 항혈관내 피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF)의 유리체강내 주입, 혹은 두 치료의 복합 요법 등이 있다.⁷⁻¹⁰ 광역학요법은 결절성 병변과 삼출성 변화의 퇴화를 유도하는 데에 효과적인 것으로 나타났다.^{11,12} EVEREST II 연구에서는 PDT와 ranibizumab을 사용한 복합 요법이 ranibizumab의 단독 요법보다 PCV를 새롭게 진단 받은 환자들에서 시력적, 해부학적으로 더 우수한 효과를 치료 시작 12개월 시점에 보였다고 보고했다.⁹ 최근에는 AMD 치료를 위해 개발된 anti-VEGF 요법이 PCV의 일차 치료로 많이 사용되고 있다. 대표적인 anti-VEGF 치료 방법으로 as-needed regimen과 treat and extend regimen, fixed dosing regimen 등이 있다.¹³⁻¹⁵ 최근 PLANET 연구에서 aflibercept를 이용한 단독 요법으로 유의한 시력 향상을 보여주었고, 소수의 환자만이 추가적 PDT 치료가 필요하다고 보고하였다.¹⁰

실제 임상에서 PCV 환자들은 치료 이후 다양한 경과를 보인다. 일부 환자들은 최소한의 치료만으로 양호한 경과를 보이는 반면, 지속적인 치료에도 불구하고 상태가 점차 악화되는 환자들도 있다. 병변의 반복되는 재발은 나쁜 시력예후와 관련 있을 수 있다. 만약 PCV 환자의 치료를 시작하기 전에 기저 특성으로부터 치료 결과와 예후를 예측할 수 있다면, 환자의 추적 관리 및 치료 방향 설정에 도움이 될 것이다. 본 연구의 목표는 최소한의 초기 치료 후 1년 이상 재발하지 않고 우수한 시력을 유지한 PCV 환자의 임상적 특징을 조사하는 데 있다.

대상과 방법

본 연구는 처음으로 PCV 진단을 받고 본원에서 치료를 시작한 이후 최소 1년 이상 추적 관찰한 환자의 의무 기록을 바탕으로 진행한 후향적 매개 연구이다. 모든 환자는 PCV에 대해 처음 치료를 받기 시작한 이들로, 가톨릭대학교 서울성모병원에서 검진, 치료 받은 환자들을 대상으로 진행되었다. 본 연구는 병원의 윤리 위원회의 승인을 받았고 Helsinki 선언에 의거하여 진행되었으며 본원 임상연구심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인하에 진행되었다(승인 번호: KC19RASI0898).

PCV의 진단은 ICGA검사를 이용하여 분지혈관망 유무와 특징적인 결절성 혈관 병변의 존재에 의해 이루어졌다. 다음의 제외 기준이 적용되었다: 1) 최초 검사에서 중심을 침범하는 지도형 위축 또는 원형의 흉터가 있는 경우, 2) 시력에 영향을 줄 수 있는 다른 안과적 질환(증식당뇨망

막병 또는 망막중심정맥폐쇄 등), 3) 추적 관찰 기간 중 평면부유리체절제술을 받은 환자, 4) 기타 맥락막질환으로 유리체망막수술 및 안구내 주사치료, 광응고 또는 광역학요법을 받았던 환자. 망막하 출혈을 가진 환자의 경우에는 황반하 출혈의 크기가 2 유두직경 면적 이상으로 유리체강내 가스주입술과 같은 처치를 시행 받은 이들 역시 제외되었다.

모든 환자는 포괄적 안과 검사를 받았으며, 이에 스넬렌 시력표를 이용한 최대교정시력(best-corrected visual acuity, BCVA)검사, 세극등현미경검사, 산동 후 안저검사, 안저촬영, 공초점주사레이저검안경검사를 이용한 형광안저혈관조영술과 ICGA (Heidelberg Retina Angiograph [HRA]; Heidelberg Engineering Co., Heidelberg, Germany) 등이 기본 검사로 포함되었다. 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography, OCT) 영상은 스펙트럼 영역 OCT로 촬영되었다(Spectralis OCT+HRA; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).

최대병변직경(greatest linear dimension, GLD)은 Heidelberg Eye Explorer 소프트웨어(v.6.0.9.0; Heidelberg Engineering)를 사용하여 ICGA 영상에서 수기로 측정하였고, 결절의 수 또한 ICGA 영상에서 파악하였다. ICGA의 지연기에서 다초점 과형광 영역을 파악함으로써 맥락막혈관 과투과(choroidal vascular hyperpermeability)를 확인하였다. 황반부를 침범하는 망막내액(intraretinal fluid), 망막하액(subretinal fluid), 망막색소상피박리(pigmented epithelial detachment, PED)는 OCT 영상을 통해 확인하였다. 중심와하 맥락막두께(subfoveal choroidal thickness)는 망막색소상피 외측에서부터 내측 공막 경계선까지의 수직 거리를 중심와에서 측정하였다.

환자들은 담당 의사의 판단에 따라, anti-VEGF 단독 요법 또는 PDT와 anti-VEGF의 복합 요법 중 한 가지 치료 방법을 초기 치료로 시행 받았다. 대부분의 환자들은 anti-VEGF 단독 요법을 일차 치료로 시행 받았고, 결절과 분지혈관망에서 누출이 있는 경우이거나 PED와 관련된 광범위한 망막하액 또는 삼출을 보이는 경우 등에는 복합 요법을 일차 치료로 고려하였다. Anti-VEGF 요법을 초기 치료로 받은 환자들에게는 ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc., South San Francisco, CA, USA) 또는 aflibercept (Eylea; Bayer HealthCare, Berlin, Germany) 유리체강내 주입술을 한 달 간격으로 3회 주사하였다. PDT와 anti-VEGF 복합 요법의 경우는 첫 번째 유리체강내 anti-VEGF 주사를 시행하고 3-4일 이후에 PDT 치료를 시행하였으며 주사 약물은 bevacizumab (Avastin; Genentech Inc.)을 사용하였다. PDT는 Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study에 명시된 방법으로 시행하였다.¹⁶

초기 치료 후 환자들은 매 1-2개월마다 경과 관찰하면서 필요 시 anti-VEGF를 추가로 주사하였는데, OCT에서 중심와를 침범하거나 위협하는 망막하액/망막내액이 발생한 경우 혹은 안저검사에서 새로운 망막/망막하 출혈이 발생한 경우를 질환의 활동성이 재발한 것으로 판단하고 추가 주사를 시행하였다. 재발하지 않은 환자의 경우에는 추가 치료 없이 담당 의사의 판단에 따라 경과 관찰 간격을 연장하였다.

경과 관찰 기간 중 1) 초기 치료 이후에 망막하액/망막내액이 완전히 소실된 상태로 1년이 넘는 기간 동안 질환 활동성의 재발 소견을 보이지 않고, 2) 추가적인 주사 치료를 받지 않았으며, 3) 마지막 경과 관찰 시에 스넬렌 시력 20/30 이상의 우수한 시력을 보인 환자들은 ‘비재발군’으로 분류하였고, 위의 세 가지 사항 중 한 가지라도 해당되지 않는 환자들은 ‘비재발군’에 포함시키지 않았다. 반면, 초기 치료 이후 완전 관해 여부에 상관없이 경과 관찰 중 질환 활동성의 재발로 추가적인 치료를 받은 환자들은 ‘재발군’으로 분류하였다.

비재발군과 재발군, 두 그룹 간에 기저 특성 및 OCT, ICGA에 근거한 해부학 소견의 차이를 비교하였다. 또한 치료 방법에 따라 anti-VEGF 단독 주사 치료만 시행 받은 환자들 내에서의 비재발군과 재발군, 그리고 복합 요법을 시행 받은 환자들 내에서의 비재발군과 재발군 간의 차이 역시 각각 분석을 시행하였다. 통계 분석을 위해 BCVA 값을 logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR)으로 변환하였다. 윈도우용 SPSS 버전 19.0를 사용하여 통계 분석을 시행했다(SPSS Inc., Chicago, IL, USA). 연속 변수 비교를 위해 student's *t*-test를 사용하였고, chi-square 검정을 사용하여 범주형 변수를 비교하였으며, 단변량 분석에서 유의한 인자들을 대상으로 로지스틱 회귀분석을 추가로 시행하였다. *p*-value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 해석하였다.

결 과

본 연구는 101명 환자의 눈 101안을 분석하였다. Table 1은 anti-VEGF 단독 요법 또는 PDT와 anti-VEGF 복합 요법 치료를 받은 모든 PCV 환자들의 기저 특성을 보여주고 있다. 평균 연령은 63.83 ± 8.79 세였고 중심와하 맥락막두께는 $286.11 \pm 104.45 \mu\text{m}$, 황반부를 침범하는 망막하액, 망막내액, 색소상피박리의 존재 비율은 각각 94.1%, 12.9%, 32.7%였다. 최대병변직경의 크기는 $3,041.22 \pm 1,178.73 \mu\text{m}$ 였고 결절의 수는 1.47 ± 0.85 개였다. 59안은 anti-VEGF 단독 요법을 시행 받았고 42안은 복합 요법을 시행 받았다.

모든 대상안의 평균 추적 관찰 기간은 59.32 ± 32.75 개월이었다.

47안이 초기 치료 후 경과 관찰 중에 1년 이상 재발 없이 좋은 시력을 유지하는 양호한 경과를 보였고(비재발군), 54안은 지속적인 병변의 재활성화로 anti-VEGF 주사 또는 PDT를 추가 치료로 시행 받았다(재발군). 재발군의 경우 65.57 ± 35.29 개월의 추적 관찰 기간 동안 추가 치료로 모든 안에서 최소 5회 이상의 anti-VEGF 주사 치료가 시행되었으며 평균 주사 횟수는 21.22 ± 12.73 회였다. 5안에서는 PDT 1회, 2안에서는 PDT 2회가 추가로 시행되었다.

비재발군과 재발군, 두 그룹 간의 차이점은 Table 2에 제시되어 있다. 비재발군에 포함된 환자들 중 29안은 anti-VEGF 단독 요법을, 18안은 복합 요법을 초기 치료로 시행 받았고, 재발군에 포함된 환자들 중 30안은 anti-VEGF 단독 요법을, 24안은 복합 요법을 시행 받았으며, 두 그룹 간 초기 치료 방법은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.551$). 두 그룹 간 나이, 성별, 기존 시력 역시 유의한 차이는 없었고, 최종 시력(logMAR)은 비재발군에서 더 좋았다(0.07 ± 0.06 vs 0.44 ± 0.31 , $p<0.001$). OCT 결과에서 재발군이 비재발군보다 색소상피박리의 존재 비율이 높게 나타났다($p=0.003$), ICGA 결과에서 비재발군의 최대병변직경 크기가 더 작았으며($p<0.001$) 결절의 수도 재발군보다 적게 나타났다($p<0.001$). 망막하액, 망막내액, 중심와하 맥락막두께, 맥락막혈관 과투과는 두 그룹 간 유의한 차이를 보이지 않았다. 회귀분석 결과에서 작은 최대병변직경($p=0.002$), 적은 수의 결절($p=0.013$), 그리고 색소상피박리의 부재($p=0.025$)가 좋은 예후와 관련 있음이 확인되었다.

Anti-VEGF 단독 요법만 받은 환자에서의 비재발군 및 재발군의 기저 특성을 분석하여 Table 3에 제시하였다. 비재발군은 재발군에 비해 색소상피박리의 존재 비율이 통계적으로 유의하게 낮았고($p=0.049$) 최대병변직경 크기가 작았고($p=0.002$) 결절의 수가 적었다($p=0.005$). 회귀분석 결과에서 작은 최대병변직경($p=0.030$), 적은 수의 결절($p=0.017$), 그리고 색소상피박리의 부재($p=0.044$)가 좋은 예후와 관련 있음이 확인되었다. 대표 사례가 Fig. 1에 제시되어 있다.

복합 요법을 시행 받은 환자에서의 비재발군 및 재발군의 기저 특성을 분석하여 Table 4에 제시하였다. OCT 결과 중, 색소상피박리의 존재 여부만이 두 그룹 간 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.014$). ICGA 소견 중에서 최대병변직경 크기($p<0.001$)와 결절의 수($p=0.012$)가 두 그룹 간 유의한 차이를 보였다. 회귀분석 결과, 최대병변직경 크기($p=0.006$)만이 치료 후 좋은 예후와의 관련성을 보였다. 대표 사례가 Fig. 2에 제시되어 있다.

고 찰

이전에 간행된 PCV의 치료 결과 및 예후에 대한 여러 논문들을 통해 최대병변직경,¹⁷⁻²⁰ 결절의 군집화,^{17,20,21} 맥락막 혈관투과성,^{22,23} 맥락막두께,^{24,25} 망막하액의 유무²² 및 색소 상피박리의 유무^{18,26-28}가 예후와 관련된 중요한 요인이라 알려져 있다. 실제 임상에서 많은 PCV 환자들은 병변의 재 활성화 또는 악화로 지속적인 치료를 필요로 한다. 그러나 PCV 환자들 중 일부에서는 초기 치료에 잘 반응한 이후 재 발이나 추가 치료 없이 우수한 시력을 유지하며 오랜 기간 동안 좋은 해부학적 상태를 유지하는 경우도 있다. PCV 환

자들의 다양한 기저 특성들 중에서 치료 후 양호한 결과를 예측할 수 있는 특정한 인자가 있다면 치료 방향 설정 및 예후 예측에 도움이 될 것이며, 이 인자들을 파악하는 것이 본 연구의 목적이었다.

2010년에 Okubo et al²⁹은 오랜 기간 치료 없이 안정적인 상태를 보이며 천천히 진행되는 PCV 사례들을 양성 경과로 보고했다. 우리 연구에서는 최소한의 초기 치료 후 최소 1년 이상 재발이 없고 추가 치료를 받지 않으며, 우수한 시력을 유지하는 경우를 양성 경과로 정의하였다. 최소한의 초기 치료라 함은 anti-VEGF 단독 요법에서는 초기 1달 간격 3차례의 주사, 그리고 복합 요법의 경우에는 anti-VEGF 주사 치료 1회와 PDT 1회로 정의하였으며, 우수한 시력이란 20/30 이상의 스넬렌 시력으로 정의하였다.

본 연구 결과에 따르면, 기저 특성에서 최대병변직경의 크기가 작고 결절의 수가 적으며 색소상피박리가 없을 때 양호한 경과를 보였으며, 이러한 결과는 anti-VEGF 단독 요법 또는 PDT 복합 요법 등의 치료 방법과 상관없이 동일하게 나타났다. 다른 여러 논문에서 최대병변직경 크기와 시력 및 치료 예후의 상관성에 대해 보고한 바 있다. 2011년에 Tsujikawa et al³⁰은 PCV 환자에서 병변 크기가 작은 대부분의 경우 초기 시력이 좋았으며 경과 관찰 기간 동안 우수한 시력을 유지한다고 보고했다. 최근 Kim et al¹⁷은 ranibizumab 주사 치료를 받은 환자들을 분석한 결과, 큰 최대병변직경이 치료 후 1년 이내에 병변이 재발하는 위험 요인 중 하나임을 밝혀냈다.

본 연구의 분석 결과에서도 역시 최대병변직경이 작은 PCV 환자들은 초기 치료 후 1년이 넘는 추적 기간 동안 재 발 없이 안정적으로 유지되는 양호한 경과를 보였다. 따라

Table 1. Baseline characteristics of total enrolled patients

Characteristic	Total (n = 101)
Age (years)	63.83 ± 8.79
Sex (male/female)	76/25
Baseline BCVA (logMAR)	0.35 ± 0.25
Subfoveal choroidal thickness (μm)	286.11 ± 104.45
Presence of subretinal fluid	95 (94.1)
Presence of intraretinal fluid	13 (12.9)
Presence of pigment epithelial detachment	33 (32.7)
Choroidal vascular hyperpermeability	44 (43.6)
Greatest linear dimension (μm)	3,041.22 ± 1,178.73
Number of polyps	1.47 ± 0.85
Largest polyp diameter (μm)	493.76 ± 137.44
Treatment option (anti-VEGF/combination)	59/42
Total follow up period (months)	59.32 ± 32.75

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; anti-VEGF = anti-vascular endothelial growth factor.

Table 2. Comparison of characteristics between nonrecurrent and recurrent group

Characteristic	Nonrecurrent (n = 47)	Recurrent (n = 54)	p-value
Age (years)	62.98 ± 9.58	64.57 ± 8.05	0.365*
Sex (male/female)	32/15	44/10	0.166†
Baseline BCVA (logMAR)	0.30 ± 0.22	0.39 ± 0.27	0.108*
Final BCVA (logMAR)	0.07 ± 0.09	0.44 ± 0.31	<0.001*
Subfoveal choroidal thickness (μm)	274.47 ± 106.58	296.24 ± 102.47	0.298*
Presence of subretinal fluid	43 (91.5)	52 (96.3)	0.413†
Presence of intraretinal fluid	8 (17.0)	5 (9.3)	0.372†
Presence of pigment epithelial detachment	8 (17.0)	25 (46.3)	0.003†
Number of polyps	1.13 ± 0.34	1.76 ± 1.05	<0.001*
Greatest linear dimension (μm)	2,461.77 ± 836.10	3,545.56 ± 1,207.42	<0.001*
Choroidal vascular hyperpermeability	20 (42.6)	24 (44.4)	0.999†
Treatment option (anti-VEGF/combination)	29/18	30/24	0.551†

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; anti-VEGF = anti-vascular endothelial growth factor.

*Student's *t*-test; †chi-square test.

Table 3. Comparison of characteristics between nonrecurrent and recurrent group among patients treated with anti-VEGF monotherapy

Characteristic	Nonrecurrent (n = 29)	Recurrent (n = 30)	p-value
Age (years)	62.45 ± 9.47	65.20 ± 8.85	0.254*
Sex (male/female)	18/11	22/8	0.259†
Baseline BCVA (logMAR)	0.27 ± 0.19	0.33 ± 0.22	0.249*
Final BCVA (logMAR)	0.06 ± 0.07	0.38 ± 0.34	<0.001*
Subfoveal choroidal thickness (μm)	290.69 ± 111.66	315.87 ± 90.64	0.345*
Presence of subretinal fluid	26 (89.7)	29 (96.7)	0.293†
Presence of intraretinal fluid	5 (17.2)	3 (10.0)	0.334†
Presence of pigment epithelial detachment	5 (17.2)	12 (40.0)	0.049†
Number of polyps	1.14 ± 0.35	1.67 ± 0.92	0.005*
Greatest linear dimension (μm)	2,539.03 ± 870.21	3,489.23 ± 1,281.12	0.002*
Choroidal vascular hyperpermeability	14 (48.3)	15 (50.0)	0.551†

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution.

*Student's *t*-test; †chi-square test.

Figure 1. Baseline indocyanine green angiography and optical coherence tomography images of patients who received anti-vascular endothelial growth factor monotherapy. (A) Images of a patient in nonrecurrent group shows smaller greatest linear dimension (GLD), single polyp and absence of pigmented epithelial detachment (PED). (B) Images of a patient in recurrent group shows larger GLD, multiple polyps and presence of PED. Double arrow demonstrates GLD of a vascularized lesion.

Table 4. Comparison of characteristics between nonrecurrent and recurrent group among patients treated with combination therapy

Characteristic	Nonrecurrent (n = 18)	Recurrent (n = 24)	p-value
Age (years)	63.83 ± 9.95	63.79 ± 7.03	0.987*
Sex (male/female)	14/4	22/2	0.204†
Baseline BCVA (logMAR)	0.37 ± 0.26	0.46 ± 0.32	0.330*
Final BCVA (logMAR)	0.12 ± 0.12	0.51 ± 0.26	<0.001*
Subfoveal choroidal thickness (μm)	248.33 ± 95.04	271.71 ± 112.73	0.471*
Presence of subretinal fluid	17 (94.4)	23 (95.8)	0.679†
Presence of intraretinal fluid	3 (16.7)	2 (8.3)	0.361†
Presence of pigment epithelial detachment	3 (16.7)	13 (54.2)	0.014†
Number of polyps	1.11 ± 0.32	1.88 ± 1.12	0.012*
Greatest linear dimension (μm)	2,337.28 ± 785.95	3,615.96 ± 1,131.66	<0.001*
Choroidal vascular hyperpermeability	6 (33.3)	9 (37.5)	0.520†

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution.

*Student's *t*-test; †chi-square test.

Figure 2. Baseline indocyanine green angiography and optical coherence tomography images of patients who received combination therapy. (A) Images of a patient in nonrecurrent group shows smaller greatest linear dimension (GLD), single polyp and absence of pigmented epithelial detachment (PED). (B) Images of a patient in recurrent group shows larger GLD, multiple polyps and presence of PED. Double arrow demonstrates GLD of a vascularized lesion.

서 이전에 알려진 바와 같이 PCV에서 최대병변직경은 시력 예후 및 치료 결과와 상관성이 높은 요인이라는 것이 확인되었다.

포도송이처럼 결절이 군집을 형성하는 경우 예후가 좋지 않다는 사실 역시 익히 알려져 있고, 이러한 병변들은 높은 활성을 띄며 출혈, 누출이 잘 일어나고 심각한 시력 손상을 유발한다.^{5,31} 2013년에 Hikichi et al²⁰은 ranibizumab으로 치료 받은 PCV 환자들을 분석하여, 포도송이와 같은 군집을 이루는 결절 병변이 없는 경우에 최초 ranibizumab 주사 1년 후의 시력이 우수하다는 사실을 발표하였다. Lee et al³²은 2012년에 포도송이 형으로 군집을 이루는 결절의 PCV는 PDT 치료 후 삼출이 지속되거나 재발하는 등 임상 반응이 좋지 않다는 결과를 발표하였고, 2016년에는 포도송이형 결절의 PCV 병변이 가지고 있는 신생 혈관 유발의 특징으로 인해 일반적인 PCV보다 더 자주 주사를 맞아야 한다고 보고했다.²¹

포도송이형 결절 군집은 경과 관찰 기간 중 재활성화 위험이 높고 치료 결과가 좋지 않으며 공격적인 치료를 요한다. 따라서 PCV 중에서 결절의 수가 적은 경우 초기 치료에 반응이 더 좋으며 장기간 재발이 없는 우수한 예후를 보인다고 할 수 있다.

색소상피박리는 PCV의 임상적 특징 중 하나이며, 이 소견은 anti-VEGF 요법에 잘 반응하지 않는 경향이 있다.³³ 이전의 연구들을 통해 PCV 환자에서 색소상피박리의 존재와 시력 예후의 상관성에 대해서는 일관된 결론이 도출되지 않았다.

2008년에 Saito et al²⁸은 색소상피박리가 존재하는 PCV 환자와 존재하지 않는 환자 간에 PDT 치료 이후 시력을 비교하였고 유의한 차이가 없다고 보고했다. 반면, 최근 일부 연구에서는 PCV 환자에서 색소상피박리가 없을 시 시력 예후가 더 좋다는 결과가 보고되었다. Kang and Koh¹⁸는 기저에 색소상피박리가 없는 경우 ranibizumab 주사 후 장기 시력이 우수하게 유지되는 것과 높은 상관성을 보인다고 보고하였다. 최근 Mori et al²⁶은 ranibizumab 치료 결과를 분석하였는데, 기저에서의 색소상피박리의 유무가 경과 관찰 기간 중 재치료를 필요 여부를 예측하는 요인이 된다고 보고했다.

본 연구에서는 기저에 색소상피박리가 없는 경우 초기 치료 후 좋은 해부학적 결과를 보였으며, 이는 anti-VEGF 주사 단일 요법 치료를 받은 환자와 PDT 복합 치료를 받은 환자 각각에서 동일한 결과가 나타났다. 비록 과거의 논문들이 서로 상충되는 결과를 제시하기는 했으나, 색소상피박리의 존재 여부는 치료 예후의 결정 요인 중 하나로 생각된다. 따라서 기저에서 색소상피박리가 없는 경우 초기 치

료 후 장기간 추가 치료가 필요 없는 우수한 예후를 기대할 수 있다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 무작위 선정을 하지 않고 소수의 환자를 선정한 후향적 연구로 진행하였기 때문에 선택 편향이 발생할 수 있다. 둘째, 본 연구 결과는 비재발군과 재발군 간의 특징을 상대적으로 비교한 것으로, 절대적 표준 기준은 제시하지 않았다. 셋째, 최대병변직경, 결절의 수, 색소상피박리 유무 등 이전에 알려진 인자 이외에 새로운 요인이 발견되지는 않았다. 그러나 본 연구의 대상이 된 환자들은 추적 관찰 기간 중 담당 의사의 변경 없이 동일한 전문의에게 초기 진단부터 치료까지 시행 받았기 때문에, 각 환자마다 추적 기간 중 치료 방법 결정의 기준이 동일하게 적용되었다고 볼 수 있다. 또한, anti-VEGF 주사 단일 요법 혹은 PDT 복합 요법의 치료 방법에 관계없이 양호한 결과와 관련된 인자들이 동일하다고 밝혀졌다는 데에 본 연구의 또 다른 의의가 있다고 생각된다. 본 연구에서 PCV의 양호한 경과를 좋은 해부학적 상태(dry macula)와 기능적으로 우수한 시력(스넬렌 시력 20/30 이상) 유지 모두를 고려하여 정의하였으며, 따라서 다른 연구와 비교해 비재발군 선정 기준이 더 엄격했다는 점 또한 본 연구가 가지는 강점이라고 볼 수 있다.

결론적으로, PCV 치료에 있어서 anti-VEGF 주사 단일 요법이나 PDT 복합 요법 등의 치료 방법을 막론하고, 작은 최대병변직경, 적은 수의 결절, 색소상피박리의 부재와 같은 기저 특성이 초기 치료 후 오랜 기간 재발이 없으며 우수한 시력이 유지되는 양호한 경과와 연관된 인자라는 것이 확인되었다. 실제 임상에서 치료 시작 전에 기저에서 이와 같은 특성을 파악하는 것이 환자의 치료 결과 예측 및 추적 관찰 기간 동안 치료 방향 설정에 도움이 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). Retina 1990;10:1-8.
- 2) Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. Retina 1995;15:100-10.
- 3) Yannuzzi LA, Ciardella A, Spaide RF, et al. The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. Arch Ophthalmol 1997;115:478-85.
- 4) Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini BS, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1999;117:1503-10.
- 5) Uyama M, Wada M, Nagai Y, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. Am J Ophthalmol 2002;133:639-48.
- 6) Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, et al. Polypoidal choroidal

- vasculopathy. *Surv Ophthalmol* 2004;49:25-37.
- 7) Chan WM, Lam DS, Lai TY, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic polypoidal choroidal vasculopathy: one-year results of a prospective case series. *Ophthalmology* 2004; 111:1576-84.
- 8) Kokame GT, Yeung L, Lai JC. Continuous anti-VEGF treatment with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: 6-month results. *Br J Ophthalmol* 2010;94:297-301.
- 9) Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012;32:1453-64.
- 10) Lee WK, Iida T, Ogura Y, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in the PLANET Study: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2018;136: 786-93.
- 11) Gomi F, Ohji M, Sayanagi K, et al. One-year outcomes of photodynamic therapy in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology* 2008;115:141-6.
- 12) Yamashita A, Shiraga F, Shiragami C, et al. Two-year results of reduced-fluence photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013;155:96-102.e1.
- 13) 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.
- 14) Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. "Treat and extend" dosing of intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2009;29:1424-31.
- 15) Kim JH. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinal angiomatous proliferation: a review of the literature and therapeutic considerations. *J Retin* 2016;1:11-22.
- 16) Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report 1. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-45.
- 17) Kim JH, Chang YS, Kim JW, et al. Submacular hemorrhage and grape-like polyp clusters: factors associated with reactivation of the lesion in polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye (Lond)* 2017; 31:1678-84.
- 18) Kang HM, Koh HJ. Long-term visual outcome and prognostic factors after intravitreal ranibizumab injections for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013;156:652-60.
- 19) Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T, Kinoshita S. Predictive factors of resolved retinal fluid after intravitreal ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1555-9.
- 20) Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, et al. Factors predictive of outcomes 1 year after 3 monthly ranibizumab injections and as-needed reinjections for polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Retina* 2013;33:1949-58.
- 21) Lee JH, Lee WK. Anti-vascular endothelial growth factor monotherapy for polypoidal choroidal vasculopathy with polyps resembling grape clusters. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254: 645-51.
- 22) Ogasawara M, Koizumi H, Yamamoto A, et al. Prognostic factors after aflibercept therapy for typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2018;62:584-91.
- 23) Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T, Kinoshita S. Relationship between clinical characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol* 2013;155:305-13.e1.
- 24) Kong M, Kim SM, Ham DI. Comparison of clinical features and 3-month treatment response among three different choroidal thickness groups in polypoidal choroidal vasculopathy. *PLoS One* 2017; 12:e0184058.
- 25) Sakurada Y, Sugiyama A, Tanabe N, et al. Choroidal thickness as a prognostic factor of photodynamic therapy with aflibercept or ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2017;37: 1866-72.
- 26) Mori R, Tanaka K, Yuzawa M. Factors predicting 2-year treatment results of ranibizumab therapy for polypoidal choroidal vasculopathy in eyes with good baseline visual acuity. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11188.
- 27) Cho HJ, Kim HS, Jang YS, et al. Effects of choroidal vascular hyperpermeability on anti-vascular endothelial growth factor treatment for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013;156:1192-200.e1.
- 28) Saito M, Iida T, Nagayama D. Photodynamic therapy with verteporfin for age-related macular degeneration or polypoidal choroidal vasculopathy: comparison of the presence of serous retinal pigment epithelial detachment. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1642-7.
- 29) Okubo A, Arimura N, Abematsu N, Sakamoto T. Predictable signs of benign course of polypoidal choroidal vasculopathy: based upon the long-term observation of non-treated eyes. *Acta Ophthalmol* 2010;88:e107-14.
- 30) Tsujikawa A, Ojima Y, Yamashiro K, et al. Association of lesion size and visual prognosis to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2011;151:961-72.e1.
- 31) Bessho H, Honda S, Imai H, Negi A. Natural course and fundusoscopic findings of polypoidal choroidal vasculopathy in a Japanese population over 1 year of follow-up. *Retina* 2011;31:1598-602.
- 32) Lee WK, Kim KS, Kim W, et al. Responses to photodynamic therapy in patients with polypoidal choroidal vasculopathy consisting of polyps resembling grape clusters. *Am J Ophthalmol* 2012;154: 355-65.e1.
- 33) Freeman WR, Kozak I, Yuson RM, et al. Prognostic implications of pigment epithelial detachment in bevacizumab (avastin)-treated eyes with age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Retina* 2011;31:1812-8.

= 국문초록 =

치료 중단 후 1년 이상 재발 이력이 없는 결절맥락막혈관병증 환자의 임상특징

목적: 본 연구의 목표는 치료 중단 후 1년 이상 재발 이력이 없으며 좋은 시력을 유지하는 결절맥락막혈관병증 환자의 임상적 특징을 조사하는 데에 있다.

대상과 방법: 결절맥락막혈관병증을 새롭게 진단받고 항혈관내피성장인자 1달 간격 3회 주사 치료 또는 광역학요법과 항혈관내피성장인자의 복합 치료를 초기 치료로 시행 받은 환자들을 후향적으로 분석하였다. 초기 치료 후 1년 이상 재발하지 않고 추가적인 치료 없이 우수한 시력을 유지한 이들(비재발군, 47안)과 병변의 재발로 반복적인 치료를 받은 환자들(재발군, 54안)로 나누었으며, 두 군간에 빛간섭단층촬영 및 인도사이아닌그린혈관조영술 소견의 특징을 비교 분석하였다.

결과: 비재발군은 재발군에 비해 최대병변직경의 크기가 작았으며($p<0.001$), 결절의 수가 적고($p<0.001$), 색소상피박리의 존재 비율이 낮았다($p=0.003$). 이러한 결과는 항혈관내피성장인자 단독 요법과 광역학요법 복합 요법의 치료 방법에 상관없이 동일한 인자들이 유의하게 나타났다. 로지스틱 회귀분석 결과 작은 크기의 최대병변직경($p=0.002$), 적은 수의 결절($p=0.013$), 색소상피박리의 부재($p=0.025$)가 좋은 예후와 관련이 있다는 사실 또한 확인되었다.

결론: 작은 크기의 병변, 적은 수의 결절, 색소상피박리가 없는 결절맥락막혈관병증 환자들에서 초기 치료 이후 1년 이상 재발 없이 좋은 시력이 유지되었다. 기저에서 이와 같은 특징을 보인 환자들은 치료 후 추적 관찰에서 양호한 결과를 보일 것으로 예상된다. <대한안과학회지 2020;61(9):1048-1056>

박재현 / Jae Hyun Park

가톨릭대학교 의과대학 안과 및 시과학교실
Department of Ophthalmology and Visual
Science, College of Medicine,
The Catholic University of Korea