습성 나이관련황반변성 환자에서 유리체강내 항혈관내피성장인자항체 주사 치료 후 읽기 속도 변화

Reading Speed after Anti-vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Patients with Wet Age-related Macular Degeneration

문태환¹ · 이승헌¹ · 김재형² · 김동윤¹ · 채주병¹

Tae Hwan Moon, MD¹, Seunghoon Lee, MD¹, Jae Hyung Kim, MD, PhD², Dong Yoon Kim, MD, PhD¹,
Ju Byung Chae, MD, PhD¹

충북대학교 의과대학 충북대학교병원 안과학교실¹, 서울다봄안과²

Department of Ophthalmology, Chungbuk National University Hospital, Chungbuk National University College of Medicine¹, Cheongju, Korea
Seoul Daabom Eye Center², Cheongju, Korea

Purpose: To demonstrate the changes in reading speed after anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment in wet age-related macular degeneration (wAMD) patients.

Methods: This retrospective study enrolled wAMD patients who were treated with intravitreal anti-VEGF injection from May 2019 to September 2019. The reading speed was measured before anti-VEGF treatment and at the next injection visit using an iPad application for the assessment of reading speed. Best-corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness (CRT) were also analyzed. In addition, we investigated whether the improvement in optical coherence tomography (OCT)-related biomarkers affected the change in reading speed after anti-VEGF injection. As a subgroup analysis, patients were further divided into a loading dose group and a maintenance group.

Results: Seventy-four patients were enrolled in this study. In the loading dose group (n = 38), there were significant improvements in BCVA ($p = 0.01$) and CRT ($p = 0.001$); additionally, the reading speed improved significantly in two of the four areas (words per minute (WPM) reading [$p = 0.035$] and WPM speaking [$p = 0.013$]) after anti-VEGF injection. In the maintenance group (n = 36), BCVA, CRT, and reading speed showed some improvement; however, the results were not statistically significant. In the maintenance group, reading speed improved significantly as the size of the pigment epithelial detachment decreased after anti-VEGF injection.

Conclusions: Reading speed may be useful as an index for measuring visual function related to the quality of life of wAMD patients. Precise evaluation and continuous monitoring of OCT biomarkers are necessary for the treatment of wAMD especially in the maintenance group because they can be predictors of reading speed improvement.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(1):68-76

Keywords: Age-related macular degeneration, Anti-vascular endothelial growth factor, Optical coherence tomography biomarker, Pigment epithelial detachment, Reading speed

■ Received: 2020. 2. 21.

■ Revised: 2020. 4. 15.

■ Accepted: 2020. 12. 26.

■ Address reprint requests to Ju Byung Chae, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Chungbuk National University Hospital, #776 Isunhwan-ro, Seowon-gu, Cheongju 28644, Korea
Tel: 82-43-269-6333, Fax: 82-43-269-5263, E-mail: cjbmed@naver.com

* This study was presented as a narration at the 122th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2019.

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

© 2021 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.

습성 나이관련황반변성은 중심시력 상실의 가장 큰 원인 중 하나로, 치료하지 않는 경우 자연 경과가 불량하며, 이로 인해 발생한 중심시력 상실은 환자의 삶의 질과 일상 업무 수행 능력에 중대한 영향을 미친다.^{1,2} 습성 나이관련황반변성의 중요한 병인은 혈관내피성장인자에 의한 맥락막 신생혈관의 증식이며, 항혈관내피성장인자항체 주사 치료를 시행하면 시력이 개선되고, 황반부종 및 망막색소상피 박리 등의 해부학적 소견이 호전된다. 따라서, 항혈관내피성장인자항체 유리체강내주사가 습성 나이관련황반변성의 표준 치료로 도입되어 범용되고 있다.³⁻⁸

일상생활에서 단순한 글자들의 식별과 관련된 최대교정 시력뿐만 아니라 단어 또는 문장을 읽는 것과 관련된 읽기 속도 또한 중요한 부분을 차지하고 있으며, 삶의 질과 밀접한 연관이 있다고 알려져 있다.⁹ 실제로, Flaxel et al¹⁰이 권고한 습성 나이관련황반변성으로 유리체강내 항혈관내피성장인자항체 주사 치료를 받는 환자에 대한 추적검사 항목에는 원거리교정시력, 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography, OCT) 이외에 근거리 읽기 속도 검사가 포함되어 있다. 그러나 실제 진료 현장에서 습성 나이관련황반변성에 대한 유리체강내 항혈관내피성장인자항체 주사 치료 후 한국어 읽기 속도 변화에 대한 검사는 보편적으로 시행되고 있지 않으며, 국내 연구 또한 없는 실정이다.

빛간섭단층촬영은 습성 나이관련황반변성 치료 결과를 판정하는 대표적 검사 방법이다. 습성 나이관련황반변성에서 시력과 빛간섭단층촬영 관련 생체표지자 변화를 분석한 선행 연구들이 있으나, 생체표지자의 호전 여부와 읽기 속도의 변화 사이에 상관관계를 분석한 연구는 아직까지 없다. 따라서 본 연구에서는 습성 나이관련황반변성 환자에서 유리체강내 항혈관내피성장인자항체 주사 치료 후 한국어 읽기 속도측정 애플리케이션을 이용한 읽기 속도의 변화를 분석하고자 하며, 빛간섭단층촬영 관련 생체표지자의 호전 여부와 읽기 속도 변화 사이에 상관관계가 있는지 조사하였다.

대상과 방법

2019년 5월부터 2019년 9월까지 충남대학교병원 안과에 방문한 환자 중 습성 나이관련황반변성을 진단받고 유리체강내 항혈관내피성장인자항체 주사 치료를 받은 환자를 대상으로 후향적 의무기록 분석을 하였다. 본 연구는 충남대학교병원의 임상시험윤리위원회로부터 승인을 받았으며 (승인 번호: 2019-11-007), 의학연구윤리강령인 헬싱키선언을 준수하였다.

습성 나이관련황반변성은 본원 망막전문의가 안저검사,

형광안저혈관조영술, 빛간섭단층촬영을 통해 진단하였으며, 최소 1회 이상 유리체강내 항혈관내피성장인자항체 주사 치료를 받은 74명의 74안이 포함되었다. Comparison of age-related macular degeneration Treatments Trials (CATT) 연구에 따르면, 습성 나이관련황반변성 환자에 대한 베바시주맙 및 라니비주맙 유리체강내 주사 치료 후 12주까지는 시력호전의 정도와 중심망막두께의 감소의 정도가 두드러졌지만, 12주 이후에는 시력과 중심망막두께가 비슷하게 유지되는 양상을 보였다.⁴ 이러한 결과에 근거하여 본 연구에서는 대상 환자를 초기 부하 용량 치료군(loading dose group)과 재발 유지 치료군(maintenance treatment group)으로 나누어서 치료 결과를 각각 조사하였다. 초진 시 습성 나이관련황반변성으로 진단되어 최초 치료로 1개월 간격으로 3회 유리체강내 항혈관내피성장인자항체 주사 치료 중에 연구에 포함된 환자군은 초기 부하 용량 치료군으로 정의하였고, 질환의 활동성이 지속되어 초치료 이후 지속적 유리체강내 주사 치료 중이거나, 질환의 활동성이 재발하여 치료 및 확장(treat-and-extend) 방법으로 치료 중인 환자군은 재발 유지 치료군으로 정의하였다. 심한 백내장, 유리체출혈, 유리체혼탁 등의 읽기 속도 혹은 빛간섭단층촬영 검사 결과에 영향을 미칠 정도의 매체 혼탁이 존재하는 경우, 진행된 녹내장, 약시, 시신경 질환이 있는 경우, 기타 시력에 영향을 미칠 다른 안질환이 동반된 경우, 그리고 반대측안에 유리체강내 주사 치료를 포함한 안과적 치료를 받고 있는 경우 대상에서 제외하였다.

연구에 포함된 모든 환자들은 주사 치료 전에 최대교정 시력(logarithm of minimal angle of resolution [logMAR]), 안압측정, 안저촬영, 안저검사를 시행하였고, 충남대학교병원 안과 외래에 비치된 3세대 애플 아이패드(iPad Retina Display[®]; Apple Inc., Cupertino, CA, USA)로 통상적으로 시행되고 있는 읽기 속도 측정을 하였다. 또한 빛간섭단층촬영(Spectralis[™]; Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany)을 시행하여 중심망막두께 및 빛간섭단층촬영 관련 생체인자들에 대한 평가를 하였다. 그리고 형광안저혈관조영술, 인도시아닌그린혈관조영술을 시행하여 맥락막신생혈관의 종류를 조사하였다. 다음 주사 치료를 위한 방문 시 추적검사로 최대교정시력, 읽기 속도 측정, 안저촬영 및 안저검사를 시행하였고, 빛간섭단층촬영을 통해 중심망막두께 및 여러 가지 생체표지자에 대한 평가를 하였다. 초기 부하 용량 치료군의 경우 최초 진단 후 첫 주사 전의 검사 결과와 첫 주사 후 4주 뒤의 검사 결과를 비교하였다. 재발 유지 치료군의 경우 초기 부하 용량 치료 3회 완료 후 유지 치료를 위한 4차 주사 전의 검사 결과와 5차 주사를 위한 다음 방문 시의 검사 결과를 비교하였다.

유리체강내 주사는 외래 수술실에서 시행하였다. 수술 전 0.5% proparacaine (Alcaine[®]; Alcon, Fort Worth, TX, USA)으로 점안마취 후 5% povidone iodine을 점안하고 안검 및 눈 주위를 소독하였다. 수술포를 씌운 뒤 개검기를 사용해 눈을 벌린 후 30게이지 주사 바늘을 이용하여 각막 윤부에서 3.5 mm 떨어진 부위에 항혈관내피성장인자항체를 주사하였다.

읽기 속도는 한국어 읽기 속도 어플리케이션을 사용하여 측정하였다. 아이패드(화면 크기 9.7", 화면 해상도 2,048 × 1,536)의 디스플레이 설정은 모든 과정에서 최대 밝기로 설정했다. 검사는 일상생활에서의 읽기 속도를 그대로 반영하기 위해 양안시 상태로 진행하였으며, 반대측 안이 빛간섭단층촬영 등 검사 소견에 변화가 없음을 확인하였다. 피검자자는 문장을 소리내지 않거나(묵독, reading), 소리를 내며(음독, speaking) 읽은 후 다음 단계로 이동하며, 다음 단계는 더 작은 글자로 구성된 문장이 표시되도록 하였다. 평소 돋보기를 착용하는 환자는 돋보기를 착용하고 검사를 시행하였다. 대상자는 큰 글자(29포인트) 문장부터 작은 글자(3.5포인트) 문장 순서로 크기별로 2문장씩, 총 22문장을 보게 된다. 단계 진행 중 글씨가 작아 더 이상 읽을 수 없는 경우 검사를 종료하였다. 검사가 완료되면, 프로그램이 자동으로 분당 단어 수(words per minute, WPM)와 분당 글자 수(letters per minute, LPM)를 산출하여 읽기 속도를 계산하였다. 읽기 속도 결과는 묵독(WPM reading, LPM reading)과 음독(WPM speaking, LPM speaking)으로 나누어 글자 크기에 따라 측정값을 수집하였고, 각각의 항목에서 글자 크기와 관련 없이 가장 빠른 수치(maximal reading speed)들을 연구에 이용하였다.

빛간섭단층촬영 관련 생체표지자는 Schmidt-Erfurth and Waldstein¹¹이 정의했던 subretinal fluid (SRF), intraretinal cystoid fluid (IRC), pigment epithelial detachment (PED), hyperreflective foci, subretinal hyperreflective material (SRHM), fibrous scar (FS)가 관찰되는지 확인하였으며, 관찰된 항목이 주사 전후 변화가 있는지 정성적 분석을 시행하였다. 망막전문의 2인이 모두 호전되었다고 판단한 경우 “호전”, 1인만 호전 혹은 악화되었다고 판단하거나 2인 모두 변화 없다고 판단한 경우 “유지”, 2인 모두 악화되었다고 판단한 경우 “악화”되었다고 정의하였다. 정성적 분석 결과와 읽기 속도 사이에 유의한 연관성이 있는지 분석하였으며, 연관성이 확인된 생체표지자에 대해서는 정량적 분석을 추가로 시행하였다. 본 연구에서 망막색소상피박리 높이의 정량적 분석을 위해 망막색소상피박리의 최대 높이(maximum height)를 프로그램에 내장된 caliper를 이용하여 망막전문의 2인이 측정하였고, 수치의 평균값을 연구에

이용하였다. 최대 높이는 빛간섭단층촬영에서 망막색소상피(retinal pigment epithelium)와 부르크막(Bruch's membrane) 사이의 최대 거리로 정의하였으며, 황반외(extrafoveal)에 존재하는 망막색소상피박리도 측정 대상에 포함하였다.

통계적 분석은 IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 프로그램을 사용하였다. 주사 전후 최대교정시력, 읽기 속도, 중심망막두께의 변화는 paired *t*-test를 이용하여 비교하였다. 생체표지자와 읽기 속도 변화와의 연관성은 다변량선형회귀분석을 통해 어떤 생체인자가 연관성이 있는지 분석하였다. 연관성이 확인된 생체표지자에 대해서는 주사 전후 변화를 정량적으로 측정하여 읽기 속도 변화와 연관성이 있는지 Pearson correlation analysis를 이용하여 상관관계를 분석하였다. 산출한 *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 평가하였다.

결 과

총 74명의 74안이 본 연구에 포함되었다. 평균 연령은 69.11 ± 6.51세, 남자는 47명 여자는 27명이었고, 초기 부하 용량 치료군이 38명, 재발 유지 치료군이 36명이었다. 주사 및 검사 간격은 초기 부하 용량 치료군은 38명 모두 4주였으며, 재발 유지 치료군에서는 4주가 7명(19.0%), 6주가 6명(16.7%), 8주가 18명(50.0%), 10주가 5명(13.9%)으로, 평균 7.17 ± 1.93주였다. 형광안저혈관조영술상 전형맥락막신생혈관이 8안(10.8%), 잠복맥락막신생혈관이 62안

Table 1. Demographics of study participants (n = 74)

	Loading dose group (n = 38)	Maintenance treatment group (n = 36)
Age (years)	67.60 ± 7.07	70.80 ± 5.49
Sex (male/female)	23/15	24/12
Treatment interval (weeks)	4.00 ± 0.00	7.17 ± 1.93
Type of CNV		
Occult	29 (76.3)	33 (91.7)
Classic	5 (13.2)	3 (8.3)
RAP	4 (10.5)	0
Anti-VEGF agents		
Aflibercept	27 (71.1)	22 (61.1)
Ranibizumab	8 (21.1)	6 (16.7)
Bevacizumab	3 (7.9)	8 (22.2)
BCVA (logMAR, study eye)	0.59 ± 0.30	0.46 ± 0.28
Central retinal thickness (μm)	331.55 ± 119.07	314.00 ± 79.10

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). CNV = choroidal neovascularization; RAP = retinal angiomatous proliferation; VEGF = vascular endothelial growth factor; BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

(83.8%), 망막혈관중성증식이 4안(5.4%)이었다. 애플리버셉트가 49안(66.2%), 라니비주맵이 14안(18.9%), 베바시주맵이 11안(14.9%)에 주사 치료제로 사용되었다. 유리체강내 주사 치료 전 평균 최대교정시력은 0.53 ± 0.30 logMAR 이었고, 평균 중심망막두께는 323.23 ± 101.28 μ m였다 (Table 1).

Table 2는 초기 부하 용량 치료군과 재발 유지 치료군 각 각에서 주사 치료 전, 그리고 다음 주사 치료 방문 시 측정 한 최대교정시력, 중심망막두께, 읽기 속도 사이에 유의한 차이가 있는지 분석한 결과이다. 초기 부하 용량 치료군에서 최대교정시력은 주사 전 0.59 logMAR, 주사 후 0.49 logMAR로 유의한 호전이 있었고($p=0.01$), 중심망막두께는

주사 전 331.55 μ m, 주사 후 260.05 μ m로 유의한 호전 ($p=0.001$)이 있었다. 그리고 읽기 속도 중 두 가지 항목 (WPM reading, WPM speaking)에서 유의한 호전($p=0.035$, $p=0.013$)을 보였다. 그에 비해서 재발 유지 치료군에서는 최대교정시력, 중심망막두께, 읽기 속도 모든 항목에서 전 반적인 호전이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

재발 유지 치료군에서 최대교정시력, 중심망막두께, 읽기 속도의 통계적으로 유의한 호전은 없었지만, 유리체강내 주사 후 주사 전보다 시력호전 등 주관적 증상호전을 진술 한 환자도 있었다. 따라서 최대교정시력, 중심망막두께와 상관 없이 어떤 요소가 주관적 증상과 관련된 읽기 속도와 조금 더 연관이 있는지 빛간섭단층촬영 관련 생체표지자를

Table 2. Changes in BCVA, CRT, reading speed after anti-VEGF treatment

	Loading dose group (n = 38)			Maintenance treatment group (n = 36)		
	Before anti-VEGF treatment	After anti-VEGF treatment	p-value*	Before anti-VEGF treatment	After anti-VEGF treatment	p-value*
BCVA (logMAR)	0.59 ± 0.30	0.49 ± 0.31	0.01	0.46 ± 0.28	0.42 ± 0.24	0.126
CRT (μ m)	331.55 ± 119.07	260.05 ± 60.92	0.001	314.44 ± 79.06	297.61 ± 77.68	0.217
WPM reading	92.84 ± 39.87	103.61 ± 38.18	0.035	96.78 ± 39.81	102.78 ± 34.48	0.145
LPM reading	248.00 ± 115.04	277.13 ± 110.68	0.054	261.00 ± 119.61	274.64 ± 104.14	0.279
WPM speaking	82.63 ± 22.88	90.53 ± 24.01	0.013	84.81 ± 30.26	88.97 ± 24.58	0.142
LPM speaking	213.63 ± 66.82	228.40 ± 77.51	0.075	217.86 ± 82.98	223.42 ± 72.87	0.414

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

BCVA = best-corrected visual acuity; CRT = central retinal thickness; VEGF = vascular endothelial growth factor; WPM = words per minute; LPM = letters per minute.

*Paired t-test.

Table 3. Qualitative analysis of OCT biomarker in maintenance treatment group (n = 36)

Before anti-VEGF treatment		After anti-VEGF treatment		
OCT biomarker	Present	Improved	No change	Aggravated
SRF	24 (66.7)	12 (50.0)	10 (41.7)	2 (8.3)
IRC	4 (11.1)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)
PED	32 (88.9)	4 (12.5)	27 (84.4)	1 (3.1)
Hyperreflective foci	27 (75.0)	3 (11.1)	20 (74.1)	4 (14.8)
SRHM	8 (22.2)	0	7 (87.5)	1 (12.5)

Values are presented as number (%).

OCT = optical coherence tomography; VEGF = vascular endothelial growth factor; SRF = subretinal fluid; IRC = intraretinal cystoid fluid; PED = pigment epithelial detachment; SRHM = subretinal hyperreflective material.

Table 4. Multi-variate linear regression analysis of OCT biomarker related to changes in reading speed in maintenance treatment group

Maintenance treatment group (n = 36)	WPM reading		LPM reading		WPM speaking		LPM speaking	
	Beta	p-value	Beta	p-value	Beta	p-value	Beta	p-value
SRF	-0.064	0.778	0.020	0.957	0.036	0.853	0.108	0.623
PED	-0.436	0.054	-0.492	0.026	-0.517	0.021	-0.513	0.022
Hyperreflective foci	0.065	0.723	0.236	0.300	-0.018	0.977	0.079	0.746

Intraretinal cystoid fluid, subretinal hyperreflective material were excluded from analysis.

OCT = optical coherence tomography; WPM = words per minute; LPM = letters per minute; SRF = subretinal fluid; PED = pigment epithelial detachment.

이용하여 추가 분석을 하였다. 재발 유지 치료군 환자들의 주사 전후 생체표지자의 정성적 변화(Table 3)와 읽기 속도 사이에 상관성이 있는지 다변량선형회귀분석을 시행하였으며, 망막색소상피박리가 읽기 속도 중 세 가지 항목에서 (LPM reading, WPM speaking, LPM speaking) 유의한 상관성이 있었다($p=0.026$, $p=0.021$, $p=0.022$). IRC와 SRHM은 개체수가 적어 분석에서 탈락되었고, 이외 다른 생체표지자에서는 읽기 속도 모든 항목에서 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 4).

망막색소상피박리가 관찰된 재발 유지 치료군 환자에서 주사 전후 망막색소상피박리의 정성적 변화가 읽기 속도의 변화와 유의한 상관성이 있다는 결과를 바탕으로 주사 전후 망막색소상피박리의 정량적 변화가 읽기 속도의 변화와 유의한 상관성이 있는지 분석하였다.

Fig. 1은 주사 전후 망막색소상피박리의 최대 높이(maximum height)의 정량적 변화와 읽기 속도 변화 사이의 상관분석 결과이다. 망막색소상피박리의 높이는 19명에서 감소, 13명에서 증가, 4명은 변화가 없었으며, 주사 전 $218 \pm 113.7 \mu\text{m}$

Figure 1. Pearson correlation scatter plots between pigment epithelial detachment (PED) height change and % change in words per minute (WPM) reading (A), WPM speaking (B), letters per minute (LPM) reading (C), LPM speaking (D) after anti-vascular endothelial growth factor treatment in maintenance treatment group. (A) $\rho = -0.286$, p -value = 0.043. (B) $\rho = -0.152$, p -value = 0.184. (C) $\rho = -0.195$, p -value = 0.123. (D) $\rho = -0.400$, p -value = 0.007. p -values were calculated by Pearson correlation test.

에서 주사 후 $201 \pm 93.0 \mu\text{m}$ 로 감소하는 경향이 있었다. 그리고 망막색소상피박리 높이 변화와 읽기 속도 변화의 상관분석 결과, 읽기 속도 두 가지 항목(WPM reading, LPM speaking)과 유의한 상관성이 관찰되었다($r=-0.286$ [$p=0.043$], $r=-0.400$ [$p=0.007$]).

고 찰

본 후향적 연구의 일차 목표는 습성 나이관련황반변성에 대하여 유리체강내 항혈관내피성장인자항체 주사 치료 후 읽기 속도의 변화를 분석하고, 생체표지자의 호전 유무가 읽기 속도 변화에 영향을 주는지를 조사하는 것이다. 본 연구에서 초기 부하 용량 치료군에서는 주사 후 최대교정시력과 중심망막두께의 유의한 호전, 읽기 속도 중 두 가지 항목(WPM reading, WPM speaking)에서 유의한 호전이 있었으며, 통상적으로 초기 부하 용량 치료 시기에 치료 효과가 극대화되므로, 본 연구의 결과와 부합한다(Fig. 2). 재발 유지 치료군에서는 최대교정시력, 중심망막두께, 읽기 속도

에 유의한 호전은 없었으나 생체표지자 중 망막색소상피박리가 줄어들면 읽기 속도 중 두 가지 항목(WPM reading, LPM speaking)이 유의하게 호전되었다(Fig. 3).

습성 나이관련황반변성 환자에서 유리체강내 항혈관내피성장인자항체 치료에 따른 읽기 속도의 변화를 조사한 선행 연구들이 있다. Frennesson et al¹²은 습성 나이관련황반변성 진단 받은 환자를 대상으로 주사 전, 그리고 라니비주맙 한 달 간격 3회 주사 후에 원거리 및 근거리 시력, 읽기 속도, 중심시야 및 VFQ-25를 이용한 삶의 질 평가를 시행하였다. 읽기 속도는 44% 향상되어 유의한 호전이 있었다고 보고하였고, 이외 모든 항목에서 라니비주맙 3회 주사 후 유의한 호전이 있었다고 보고하였다. Munk et al¹³은 습성 나이관련황반변성 환자에서 유리체강내 항혈관내피성장인자항체를 1년간 매달 주사 후 원거리시력, 읽기 속도, 대비감도, 미세시야계(Microperimetry) 검사를 통한 망막민감도에 호전이 있는지 조사하였으며, 1년간의 치료 후 원거리시력, 대비감도, 망막민감도의 유의한 호전이 있었으나

Figure 2. A representative case of the loading dose group in wet age-related macular degeneration. Optical coherence tomography images of a 74-year-old woman taken at diagnosis (A), and 1 month after intravitreal ranibizumab injection (B). Marked resolution of subretinal fluid was noted, and a reduction in the size of fibrovascular pigment epithelial detachment was observed. Visual acuity (from 0.52 to 0.30 [logMAR]), central retinal thickness (from $339 \mu\text{m}$ to $204 \mu\text{m}$), and reading speed (from 151, 363.7, 114.5, 309.4 to 210.8, 466.7, 126.5, 325.6 [WPM reading, WPM speaking, LPM reading, LPM speaking]) were also improved. logMAR = logarithm of minimal angle of resolution; WPM = words per minute; LPM = letters per minute.

Figure 3. A representative case of the maintenance treatment group in wet age-related macular degeneration. Optical coherence tomography images of 73-year-old woman taken at baseline (A), and 2 months follow-up after intravitreal aflibercept injection (B). Marked resolution of serous pigment epithelial detachment and subretinal fluid were observed. Visual acuity was not changed (0.40 logMAR) after treatment, but central retinal thickness (from $576 \mu\text{m}$ to $229 \mu\text{m}$), and reading speed (from 125.1, 383.7, 108, 281.1 to 148.8, 405.8, 127, 351.7 [WPM reading, WPM speaking, LPM reading, LPM speaking]) were improved. logMAR = logarithm of minimal angle of resolution; WPM = words per minute; LPM = letters per minute.

읽기 속도는 유의한 호전이 없었다고 보고하였다. 그러나 위의 두 선행 연구는 습성 나이관련황반변성 진단 후 초치료를 시작한 환자만을 대상으로 진행하여 초기 부하 용량 치료군과 재발 유지 치료군으로 나누어 조사한 본 연구와 차이가 있으며, 유리체강내 주사 횟수에도 각각 차이가 있다. 또한 읽기 속도 측정 방법이 각각의 연구마다 차이가 있어 본 연구와 직접적인 비교는 어렵다.

Song et al¹⁴은 삶의 질과 관련된 근거리 시기능을 평가할 수 있는 한국어 읽기 속도 측정 애플리케이션을 개발한 바 있다. 개발된 애플리케이션에 대한 추가 검증 논문을 보고하였으며,¹⁵ 이를 통해 검사에 사용되는 문장들이 실제 생활에서 사용되는 문장을 유효하게 반영하였고, 성인의 읽기 속도를 측정하기에 적절함을 확인하였다. 이러한 한국어 읽기 속도 측정 애플리케이션을 이용하여 양안에 회절성 이중다초점인공수정체를 삽입한 환자군과 양안에 회절성 삼중다초점인공수정체를 삽입한 환자군 사이에 읽기 속도는 유의한 차이가 없음을 확인한 연구¹⁶와 당뇨망막병증 환자에서 범망막안저광응고술 시행 후 일시적으로 읽기 속도가 감소되었다가 다시 회복됨을 보고한 연구가 발표된 바 있다.¹⁷ 이러한 결과들을 기반으로 우리는 습성 나이관련황반변성에 대한 주사 치료 후 원거리 시력, 빛간섭단층촬영과 같은 기존의 검사들을 통한 치료 평가 이외에 삶의 질과 높은 관련이 있는 주관적인 근거리 시기능을 확인할 수 있는 읽기 속도 측정이 치료 평가에 도움이 될 수 있을 것으로 생각하여 본 연구를 진행하였다.

초기 부하 용량 치료군에서는 주사 치료 후 최대교정시력, 중심망막두께, 읽기 속도의 유의한 호전을 보였으나 재발 유지 치료군에서는 모두 유의한 호전이 없었다. 그러나 재발 유지 치료 환자군에서 빛간섭단층촬영 관련 생체표지자와 읽기 속도 변화 사이의 상관성에 대한 정성적 분석에서 유의한 상관성이 있음을 확인하였고, 이를 바탕으로 정량적 상관성이 있는지 하위연구를 진행하였다.

습성 나이관련황반변성 환자에서 항혈관내피성장인자 유리체강내 주사 치료에 따른 망막색소상피박리의 치료 반응을 정량적으로 분석하여 보고한 몇 가지 연구들이 있다. Penha et al¹⁸은 자체 개발 프로그램을 이용한 망막색소상피박리의 용적(volume) 변화 분석을 통해 습성 나이관련황반변성 환자들의 주사 치료 간격 조절이나 재발 시 재치료 여부 결정에 유용하게 쓰일 수 있을 것이라고 보고하였다. Tran et al¹⁹은 라니비주맵에 반응하지 않는 망막색소상피박리를 동반한 습성 나이관련황반변성 환자들에게 애플리베셉트 유리체강내 주사 후 망막색소상피박리의 높이 측정을 통해 유의한 치료 효과가 있었음을 보고하였다. Clemens et al²⁰은 망막색소상피박리를 동반한 습성 나이관련황반변성

환자들의 라니비주맵 유리체강내 주사 치료 결과를 망막색소상피박리의 높이와 최대 직경을 정량적으로 분석하여 호전되었음을 보고하였다. 본 연구에서는 주사 치료 전후 망막색소상피박리의 최대 높이를 측정하였고, 높이 변화가 읽기 속도와 상관성이 있는지 분석하였다. 읽기 속도 네 가지 항목 모두에서 상관성이 나타나지는 않았고, 상관계수가 높지 않았다. 그러나 두 가지 항목에서 유의한 상관성이 있었고, LPM speaking의 경우 상관계수가 -0.400으로 뚜렷한 음적 선형관계를 보이므로, 망막색소상피박리의 높이가 감소할수록 읽기 속도가 호전될 가능성이 있음을 알 수 있었다.

망막색소상피박리 높이 변화와 읽기 속도 사이의 상관성을 설명할 수 있는 몇 가지 이론적 가능성이 있다. 첫째, 망막색소상피박리의 크기가 줄어들면 중심와(fovea), 중심와 부근(parafovea)의 기복(undulation)이 완화되어 읽기 속도가 호전될 가능성이 있다. 읽기 작업은 각각의 단어를 인식하는 중심와의 역할(foveal processing)과 다음 단어에 대하여 미리 파악하는 중심와부근의 역할(parafoveal processing)이 다양한 방식으로 상호작용하며 수행된다고 알려져 있다.²¹ Finger et al²²은 중심 주시는 안정적인 중심와부근에 암점이 존재하는 중심와부근 모세혈관확장증 2형(macular telangiectasia type 2)에서 읽기 속도가 감소한다고 보고하여 읽기 작업에서 중심와부근의 역할을 강조하였다. 실제 습성 나이관련황반변성 환자에서 망막색소상피박리가 중심와를 포함하는 경우도 있지만 중심와를 포함하지 않고 중심와부근에 단발성 혹은 다발성으로 존재하기도 한다. 따라서 치료에 따라 크기가 감소하는 망막색소상피박리의 위치가 중심와를 포함하는 경우는 물론이고, 중심와를 포함하지 않더라도 중심와부근의 기복이 완화되면 다음 단어에 대한 전처리 과정이 빨라져 읽기 속도가 호전될 수 있다.

둘째, 큰 높이의 망막색소상피박리가 치료에 의해 대폭 감소하게 되면 소시증(micropsia), 원시화(hypermotropization) 및 변시증(metamorphopsia)의 호전에 의해 읽기 속도가 향상될 가능성이 있다. 이는 황반부에 장액망막박리가 있는 중심장액맥락망막병증(central serous chorioretinopathy) 환자들이 대표적으로 호소하는 증상으로 알려진 소시증, 원시화, 변시증²³이 질환이 호전되며 완화되는 것과 같은 원리일 것으로 생각된다. 이와 관련하여 양안의 커다란 망막색소상피박리가 유리체강내 항혈관내피성장인자항체 주사 치료 후 완치된 환자에서 원시화가 호전되었다는 보고가 있다.²⁴

마지막으로, 망막색소상피박리가 호전되면, 망막외층(outer retina)의 주 혈류공급원인 맥락막모세혈관(choriocapillaris)과 망막외층 사이의 만성적 박리 상태가 호전되어 망막외

층의 허혈 상태가 호전되고, 이로 인해 읽기 속도가 회복되었을 가능성이 있다. 이를 뒷받침할 수 있는 몇 가지 관련 연구가 있다. Curcio et al²⁵은 망막색소상피박리의 첨부(apex)는 맥락막모세혈관과 가장 먼 거리에 있어 망막색소상피세포들이 망막내측혈관으로부터의 산소 공급을 받기 위해 망막내층 방향으로 이동(migration)하는 현상이 관찰됨을 보고하였고, 이는 망막색소상피층의 손상을 초래한다고 하였다. Notani et al²⁶은 망막색소상피박리의 빛간섭단층촬영 결과에서 망막색소상피층 색소의 국소적 감소 혹은 소실이 관찰되는 경우가 있다고 보고하였고(hypo- or unpigmented RPE), 이러한 소견은 장기간 지속된 박리 상태로 인한 국소 손상에 의해 나타날 수 있다고 하였다.

본 연구는 몇 가지 한계점이 있다. 첫째, 읽기 속도 측정 이외에 시각기능설문지 등의 다른 주관적 시기능검사를 병행하지 못하였다. 둘째, 재발 유지 치료군의 경우 주사 종류, 치료 방법에 따라서 주사 치료 간격 분포가 다양하여 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 셋째, 읽기 속도에 영향을 미칠 수 있는 사회적, 교육적 인자를 고려하지 못하였다. 넷째, 읽기 속도를 양안시로 진행하여 건측안의 기능이 많이 반영되었을 가능성이 있다. 따라서 이러한 한계점들을 반영하여 추후 환자군 분류 설계 보완 및 축적된 장기 간 결과를 이용한 추가 분석이 필요하다. 그리고 본 연구에서는 망막색소상피박리의 높이 변화와 읽기 속도의 상관관계 분석 과정에서 망막색소상피박리를 장액성(serous), 섬유혈관성(fibrovascular), 드루젠성(drusenoid) 등으로 세분화하지 않았는데, 이에 대한 보완을 위해 후속 연구가 진행 중이다.

결론적으로, 습성 나이관련황반변성에 대하여 우리체강 내 항혈관내피성장인자항체 주사 치료를 시행하는 경우 초기 부하 용량 치료군에서는 주사 후 최대교정시력, 중심망막두께, 읽기 속도가 유의하게 호전되었다. 재발 유지 치료군에서는 치료 특성상 질병 상태의 유지가 더 큰 의미가 있지만, 망막색소상피박리가 호전되는 경우 시력의 변화는 없더라도 읽기 속도가 호전되는 경향을 보여서 삶의 질을 호전시킬 수 있는 지표로 참고할 수 있을 것으로 생각된다. 따라서, 습성 나이관련황반변성 환자 진료 시 이러한 생체 표지자에 대한 정밀한 평가와 지속적인 모니터링이 필요하다. 읽기 속도 검사는 습성 나이관련황반변성 환자의 치료 결과 평가에 널리 쓰이는 객관적 지표들인 최대교정시력, 빛간섭단층촬영검사 이외에 환자의 삶의 질과 관련된 주관적 증상 호전을 확인할 수 있는 지표로서 유용하게 쓰일 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Pauleikhoff D. Neovascular age-related macular degeneration: natural history and treatment outcomes. *Retina* 2005;25:1065-84.
- 2) 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.
- 3) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
- 4) 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.
- 5) Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
- 6) 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.
- 7) Yuzawa M, Fujita K, Wittrup-Jensen KU, et al. Improvement in vision-related function with intravitreal aflibercept: data from phase 3 studies in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122:571-8.
- 8) Waldstein SM, Simader C, Staurenghi G, et al. Morphology and visual acuity in aflibercept and ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the VIEW trials. *Ophthalmology* 2016;123:1521-9.
- 9) Chia E, Wang JJ, Rochtchina E, et al. Impact of bilateral visual impairment on health-related quality of life: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:71-6.
- 10) Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern(R). *Ophthalmology* 2020;127:P1-65.
- 11) Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2016;50:1-24.
- 12) Frennesson C, Nilsson UL, Peebo BB, Nilsson SE. Significant improvements in near vision, reading speed, central visual field and related quality of life after ranibizumab treatment of wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2010;88:420-5.
- 13) Munk MR, Kiss C, Huf W, et al. One year follow-up of functional recovery in neovascular AMD during monthly anti-VEGF treatment. *Am J Ophthalmol* 2013;156:633-43.
- 14) Song JH, Kim JH, Hyung SM. Validity of Korean version reading speed application and measurement of reading speed: pilot study. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:642-9.
- 15) Rhiu S, Kim M, Kim JH, et al. Korean version self-testing application for reading speed. *Korean J Ophthalmol* 2017;31:202-8.
- 16) Kim M, Kim JH, Lim TH, Cho BJ. Comparison of reading speed after bilateral bifocal and trifocal intraocular lens implantation. *Korean J Ophthalmol* 2018;32:77-82.
- 17) Kim JS, Kim JY, Kim KT, et al. Near reading speed changes after pan-retinal photocoagulation in diabetic retinopathy patients: a prospective study using an iPad application for the measurement of reading speed. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:2631-8.

- 18) Penha FM, Gregori G, Garcia Filho CA, et al. Quantitative changes in retinal pigment epithelial detachments as a predictor for retreatment with anti-VEGF therapy. *Retina* 2013;33:459-66.
- 19) Tran THC, Dumas S, Coscas F. Two-year outcome of aflibercept in patients with pigment epithelial detachment due to neovascular age-related macular degeneration (nAMD) refractory to ranibizumab. *J Ophthalmol* 2017;2017:8984313.
- 20) Clemens CR, Wolf A, Alten F, et al. Response of vascular pigment epithelium detachment due to age-related macular degeneration to monthly treatment with ranibizumab: the prospective, multicentre RECOVER study. *Acta Ophthalmol* 2017;95:683-9.
- 21) Schotter ER, Angele B, Rayner K. Parafoveal processing in reading. *Atten Percept Psychophys* 2012;74:5-35.
- 22) Finger RP, Charbel Issa P, Fimmers R, et al. Reading performance is reduced by parafoveal scotomas in patients with macular telangiectasia type 2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1366-70.
- 23) Wang M, Munch IC, Hasler PW, et al. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008;86:126-45.
- 24) Hanhart J, Chowers I. Bilateral refractive changes in vascularized pigment epithelial detachment treated by anti-VEGF therapy. *Case Rep Ophthalmol* 2015;6:458-61.
- 25) Curcio CA, Zanzottera EC, Ach T, et al. Activated retinal pigment epithelium, an optical coherence tomography biomarker for progression in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58: BIO211-26.
- 26) Notani S, Mori R, Yuzawa M, Kawamura A. Retinal pigment epithelial detachment associated with retinal pigment epithelium thinning revealed by optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol* 2015;59:305-11.

= 국문초록 =

습성 나이관련황반변성 환자에서 유리체강내 항혈관내피성장인자항체 주사 치료 후 읽기 속도 변화

목적: 습성 나이관련황반변성 환자에서 유리체강내 항혈관내피성장인자항체 주사 치료에 따른 읽기 속도의 변화를 조사하였다.

대상과 방법: 2019년 5월부터 9월까지 습성 나이관련황반변성으로 유리체강내 항혈관내피성장인자항체 주사 치료 중인 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자를 초기 부하 용량 치료군과 재발 유지 치료군으로 분류하여 주사 전후 최대교정시력, 읽기 속도, 빛간섭단층촬영 검사 결과를 각각 조사하였다. 추가로 재발 유지 치료군에서 빛간섭단층촬영과 관련된 여러 가지 생체표지자(biomarker)의 호전 유무가 읽기 속도 변화에 영향을 주는지 조사하였다.

결과: 총 74명 환자를 대상으로 하였다. 초기 부하 용량 치료군(38명)에서는 주사 전후 최대교정시력($p=0.01$), 중심망막두께($p=0.001$), 읽기 속도 중 두 가지 항목(words per minute [WPM] reading, WPM speaking)에서 유의한 호전($p=0.035$, $p=0.013$)을 보였다. 한편, 재발 유지 치료군(36명)에서는 주사 전후 최대교정시력, 중심망막두께, 읽기 속도에 통계적으로 유의한 변화가 없었지만 생체표지자 중 망막색소상피박리가 호전되면 읽기 속도가 유의하게 호전되는 경향을 보였다.

결론: 읽기 속도 검사는 환자의 삶의 질과 관련된 주관적 증상 호전을 확인할 수 있는 지표로서 습성 나이관련황반변성 치료 결과 평가에 유용하게 쓰일 수 있다. 특히 재발 유지 치료군 환자에서 빛간섭단층촬영 관련 생체표지자의 호전 여부가 읽기 속도 호전의 예측인자가 될 수 있으므로, 진료 시 이에 대한 정밀한 평가와 지속적인 모니터링이 필요하다.

〈대한안과학회지 2021;62(1):68-76〉

문태환 / Tae Hwan Moon

충북대학교 의과대학 충북대학교병원 안과학교실
Department of Ophthalmology, Chungbuk
National University Hospital, Chungbuk
National University College of Medicine