습성 나이관련황반변성에서 산정특례 재등록이 불가능한 환자의 비율과 원인

Proportion and Reasons for Ineligibility to Re-register for Extended Health Insurance in Neovascular Age-related Macular Degeneration

윤원태 · 김종우 · 김철구 · 김재휘

Won Tae Yoon, MD, Jong Woo Kim, MD, Chul Gu Kim, MD, Jae Hui Kim, MD

김안과병원

Kim's Eye Hospital, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the proportion and reasons for ineligibility to re-register for extended health insurance at 5 years in patients diagnosed with neovascular age-related macular degeneration (AMD) and registered for extended health insurance.

Methods: This retrospective study was performed in patients diagnosed with neovascular AMD and registered for extended health insurance with follow-up for at least 5 years. The criteria for re-registration for extended health insurance were determined along with the ineligibility for re-registration.

Results: In total, 263 patients were included in the analysis. Of these, 148 (56.3%) did not satisfy the criteria for re-registration. No active treatment was performed in 98 patients during the last 6 months of the study period (no recurrence, 51 patients; additional treatment was not considered beneficial due to retinal damage even without disciform scar formation, 44 patients). Macular disciform scar formation was noted in 50 patients (33.8%). Older age ($p = 0.013$), poor visual acuity ($p = 0.004$), and retinal angiomatous proliferation ($p < 0.001$) were associated with ineligibility for re-registration due to severe retinal damage.

Conclusions: Among the patients who were initially registered for extended health insurance, 56.3% failed to satisfy the re-registration criteria. The primary reason was advanced retinal damage. The results of this study provide useful information for patient education and to establish long-term treatment strategies.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(7):948-956

Keywords: Age-related macular degeneration, Health insurance reinforcement, Register

습성 나이관련황반변성(neovascular age-related macular degeneration)은 고령에서 실명을 유발할 수 있는 대표적인 질환이다.¹ 그 발병률은 국내 40세 이상 성인 10,000명 당

약 3명이며, 남성에서 조금 더 높은 것으로 알려져 있다.² 과거 레이저광응고술이나 광역학치료(photodynamic therapy)를 주된 치료 방법으로 이용하였으나 그 효과가 제한적이었다.^{3,4} 항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor)는 혈관신생에 필수적인 혈관내피성장인자의 작용을 억제하는 약제로 안과 분야에서는 습성 나이관련황반변성의 치료를 위해 도입되었다.^{5,6} 초기 임상시험에서 광역학치료보다 더 우수한 효과를 보였으며,⁷ 현재 습성 나이관련황반변성 치료에 있어서 가장 널리 이용되는 약제로 자리잡았다.⁸ 그러나 항혈관내피성장인자 약제의 비용이 상당한 고가이기 때문에 치료 부담 증가에 따른 우려가 제기되어

■ Received: 2021. 1. 20. ■ Revised: 2021. 3. 14.

■ Accepted: 2021. 6. 21.

■ Address reprint requests to **Jae Hui Kim, MD**
Kim's Eye Hospital, #136 Yeongsin-ro, Yeongdeungpo-gu,
Seoul 07301, Korea
Tel: 82-2-2671-7665, Fax: 82-2-2671-6359
E-mail: kjh7997@daum.net

* 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.

왔으며,⁹ 부담을 줄여줄 수 있는 방법이 모색되어 왔다. 그 결과 비교적 장기간 효과가 지속되는 약제가 개발되었으며,¹⁰ 주사 횟수를 줄이면서도 좋은 효과를 얻기 위한 as-needed 방식과¹¹ treat-and-extend 방식¹²의 치료 방법이 확립되었다.

습성 나이관련황반변성으로 치료를 받는 환자들은 약제비 부담뿐 아니라 자주 병원에 방문하여 안과 검진을 시행받는데 따른 추가적인 부담을 지게 되는데, Kim et al¹³의 연구에 따르면 습성 나이관련황반변성으로 진단된 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 그 의료비 부담이 2-4배에 달하는 것으로 나타났다. 이러한 환자 부담을 경감시키기 위해 국내의 경우 의료급여법에 따라 난치성 질환에 대한 산정특례 제도를 운영하고 있는데, 최초 등록 이후 5년 동안 산정특례가 유지되며, 5년이 지나면 안과 검진을 통해 재등록 가능 여부를 확인하게 된다. 습성 나이관련황반변성에 대한 산정특례 등록 이후에는 진료 비용의 90%를 국민건강보험에서 부담하게 되므로 이는 환자뿐 아니라 국민건강보험의 관리에 있어서도 중요한 문제이다. 따라서 최초 산정특례에 등록된 환자들 중 5년 후 재등록이 불가한 환자의 비율과 그 원인에 대한 정보는 환자 설명 시 유용하게 이용될 수 있을 뿐 아니라 더 나아가 산정특례 제도의 운영에도 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 이러한 부분은 국내 환자 진료에 있어서 특수한 현안으로 현재까지 여기에 대한 연구는 이루어진 바 없다.

이에 본 연구에서는 산정특례에 최초 등록된 환자들 중 5년 경과 후 재등록이 불가한 환자들의 비율과 원인을 확인하고자 한다. 추가적으로 재등록 불가 여부를 예측할 수 있는 인자들에 대해 분석하고자 한다.

대상과 방법

본 후향적 연구는 단일 기관에서 헬싱키선언에 입각하여 시행되었으며, Institutional Review Board (IRB) 승인을 획득하였다(Kim's Eye Hospital IRB, #2020-12-019). 2014년 1월부터 2015년 10월 사이에 습성 나이관련황반변성으로 최초 진단되어 중증 난치성 질환 산정특례를 신청한 후 라니비주맵 혹은 애플리버셉트를 이용한 1개월 간격 3회 loading injection을 시행 받은 환자들 중 다음 두 가지 기준을 모두 만족하는 경우를 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다: 1) 최초 산정특례 등록 후 5년 이상 경과 관찰한 경우, 2) 진단 당시 인도시아닌그린 혈관조영술을 시행한 경우. 양안이 모두 포함/제외 기준을 만족하는 경우 먼저 진단된 안을 연구에 포함하였다.

최초 중증 난치성 질환 산정특례 재등록 가능 여부를 확

인하기 위해 최초 등록 후 5년 시점에 재등록 기준 만족 여부를 확인하였다. 재등록 기준은 정부 고시에 따라 아래와 같이 두 가지로 지정하였다. 1) 재등록 신청일로부터 최근 6개월 이내에 재발을 줄이기 위한 직접적인 치료를 하였던 경우, 2) 안저검사에서 황반부에 원반반흔(disciform scar)이 발생하여 시력호전을 기대하기 어려운 경우는 재등록 제외. 추가적으로 기준 1)을 만족시키지 못한 경우를 다음과 같이 세 가지로 나누어 확인하였다: 1-1) 6개월 이내에 재발이 없어 추가 주사 없이 경과 관찰한 경우, 1-2) 황반부의 원반반흔을 동반하지는 않으나 지도모양위축(geographic atrophy), 망막색소상피파열(tear of retinal pigment epithelium), 뚜렷한 원반반흔이 아닌 섬유성 반흔(fibrotic scar)의 형성 등 망막이 심하게 손상되어 추가 치료가 효과 없을 것으로 판단되는 상태, 1-3) 환자가 치료를 원하지 않아 주사치료 없이 경과 관찰 중인 경우. 1), 2) 기준을 동시에 만족시키는 경우 원반반흔의 발생이 직접 치료를 시행하지 않은 원인이므로 2) 기준에 해당하는 것으로 기록하였다. 환자가 정확하게 5년 시점에 방문하지 못한 경우 5년째에 가장 가까운 방문 기록을 분석하였다. 6개월 이내에 재발이 없어 추가 주사 없이 경과 관찰한 경우에는 5년 이후의 재발 여부를 추가적으로 확인하였다.

심한 망막 손상으로 재등록이 어려운 상황의 발생을 예측할 수 있는 인자를 확인하기 위해 원반반흔이 발생한 경우와 심한 망막 손상으로 추가 치료가 효과 없을 것으로 판단되는 경우를 심한 망막 손상이 발생한 경우로 정의하였으며, 이러한 상황의 발생과 다음 인자들과의 연관성을 분석하였다: 나이(70세 이상 vs. 70세 미만), 성별, 당뇨, 고혈압, 최초 치료 약제(라니비주맵 vs. 애플리버셉트), 진단 당시 최대교정시력(decimal 시력 0.5 이상 vs. 0.5 미만), 진단 당시 및 1년 시점의 망막내액(intraretinal fluid)의 존재 여부. 상기 분석의 경우 1년 시점에 빛간섭단층촬영 결과를 이용하여 망막내액 여부를 확인할 수 있었던 안만을 대상으로 시행하였다.

추가적으로 인도시아닌그린 혈관조영술 결과와 빛간섭단층촬영 결과를 바탕으로 전체 환자를 아래 기준에 따라 세 아형(subtype)으로 구분하였다. 혈관조영술에서 결절 모양 병변이 나타나는 경우 결절맥락망막혈관병증(polypoidal choroidal vasculopathy)으로 구분하였으며, 혈관조영술에서 후기과형광이 나타나며 빛간섭단층촬영에서 망막내 고반사 병변이 관찰되는 경우 망막혈관종증식(retinal angioma-tous proliferation)으로 구분하였다. 위 두 군에 속하지 않는 나머지 환자들은 전형적 습성 나이관련황반변성(typical neovascular age-related macular degeneration)으로 구분하였다. 세 군 사이에 진단 시의 최대교정시력과 망막내액의 존

재 여부, 시력과 최초 치료 약제, 및 5년 시점에 심한 망막 손상이 관찰된 환자의 비율을 서로 비교하였다.

Table 1. Characteristics of included patients (n = 263)

Characteristic	Value
Age (years)	68.9 ± 8.1
Gender (men:women)	164 (62.4): 99 (37.6)
Hypertension	56 (21.3)
Diabetes mellitus	145 (55.1)
Type of neovascularization	
Typical neovascular AMD	97 (36.9)
Polypoidal choroidal vasculopathy	135 (51.3)
Retinal angiomatous proliferation	31 (11.8)
Type of anti-VEGF drug	
Ranibizumab	182 (69.2)
Aflibercept	81 (30.8)
Best-corrected visual acuity (logMAR)	0.66 ± 0.48
Presence of IRF on OCT	117 (44.5)

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). AMD = age-related macular degeneration; VEGF = vascular endothelial growth factor; LogMAR = logarithm of minimal angle of resolution; IRF = intraretinal fluid; OCT = optical coherence tomography.

시력은 logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) 값으로 변환하여 분석에 이용하였다. 통계 분석에는 SPSS 프로그램(SPSS ver. 12.0 for Windows; IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. Binary logistic regression을 이용하여 재등록 기준을 만족시키지 못한 경우의 예측 인자를 분석하였다. 0.05 미만의 *p*값을 통계적으로 유의한 값으로 정의하였다.

결 과

연구 기간 동안 연구 포함 기준을 만족한 환자는 총 670명

Table 2. Reason and number of patients who did not meet the re-register criteria for health insurance reinforcement (n = 148)

Reason	Value
No recurrence for recent 6 months	51 (34.5)
Severe macular damage in which additional treatment is not beneficial, but without disciform scar	44 (29.7)
Patient do not want additional treatment	3 (2.0)
Disciform scar	50 (33.8)

Values are presented as number (%).

Figure 1. Fundus photography (A, C) and optical coherence tomography (B, D) features of patient who did not received anti-vascular endothelial growth factor injection during the recent 6 months before re-register of health insurance reinforcement. After diagnosis (A, B), the patient received three ranibizumab injections. After then, lesion re-activation was not noted throughout the 58 months of follow-up period. At 58 months (C, D), the best-corrected visual acuity was measured as 0.5 (decimal).

이었는데, 이들 중 368명은 5년 이내의 짧은 경과 관찰 기간으로 연구에서 제외되었으며, 39명의 경우 5년 이상 경과 관찰하였으나 최초 진단 시 인도사이아닌그린 혈관조영술을 시행하지 않아 연구에서 제외되었다. 결과적으로 전체 환자의 39.3%인 총 263명을 대상으로 결과를 분석하였다(Table 1).

평균 연령은 68.9 ± 8.1 세였으며, 남성 164명(62.4%), 여성 99명(37.6%)이었다. 전형적 습성 황반변성이 97명(36.9%), 결절맥락막혈관병증이 135명(51.3%), 망막혈관중증식이 31명(11.8%)이었으며, 최초 치료 약제는 라니비주마이 182명, 애플리버셉트가 81명이었다. 평균 logMAR 최대교정시력은 0.66 ± 0.48 이었으며, 빛간섭단층촬영상 망막내액은 44.5%에서 발견되었다.

전체 263명 중 최초 산정특례 등록 5년 후 재등록 기준을 충족시키지 못한 경우는 148명(56.3%)이었다(Table 2). 재등록 신청일로부터 최근 6개월 이내에 재발을 줄이기 위한 직접적인 치료를 시행하지 않은 경우는 98명(66.2%)이었다. 이들 중 재발이 없어 추가 주사 없이 경과 관찰한 경우는 51명(34.5%) (Fig. 1), 황반부의 원반반흔을 동반하지

는 않으나 망막이 심하게 손상되고 시력저하가 진행하여 추가 치료가 효과 없을 것으로 판단된 상태는 44명(29.7%) (Fig. 2)이었으며, 환자가 치료를 원하지 않아 주사치료 없이 경과 관찰 중이었던 경우는 3명(2.0%)이었다. 안저검사에서 황반부에 원반반흔(disciform scar)이 발생하여 재등록 기준을 충족하지 못한 경우는 50명(33.8%)이었다(Fig. 3).

최근 재발이 없어 산정특례 등록 기준을 충족시키지 못한 51명 중 18명(35.3%)은 진단 직후의 초기 치료 후 한 번도 재발하지 않았던 경우였다. 나머지 33명(64.7%)의 경우 한 번 이상의 재발을 보였으나 5년 시점의 6개월 이내에 재발하지 않았던 경우였다. 51명 중 9명은 5년 시점 이후 추적 관찰되지 않았으며, 42명의 경우 5년 시점 이후에도 평균 8.6 ± 4.9 개월간 추가 추적 관찰하였다. 상기 42명 중 8명(19.0%)에서 추가적인 추적 관찰 기간 동안 재발이 나타나 추가 주사가 시행되었는데 초기 치료 후 한 번도 재발하지 않았던 10명의 경우 평균 11.0 ± 6.6 개월간의 추가 추적 관찰 기간 동안 재발을 보인 환자가 없었으며, 1회 이상 재발하였던 32명의 경우 평균 7.9 ± 4.2 개월간의 추가 추적 관찰 기간 동안 8명(25.0%)에서 재발이 나타났다.

Figure 2. Fundus photography (A, C) and optical coherence tomography (B, D) features of patient who did not received anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) injection during the recent 6 months before re-register of health insurance reinforcement. At diagnosis (A, B), the best-corrected visual acuity (BCVA) was 0.1 (decimal). The patients underwent anti-VEGF therapy. At 60 months (C, D), the BCVA was measured as counting finger. Although definite disciform scar was not noted, further treatment was discontinued due to severe retinal damage and profound visual loss.

심한 망막 손상으로 재등록이 기준을 만족시키지 못하는 상황과 연관된 인자 분석의 경우 1년 시점에 망막내액 유무를 평가할 수 없었던 3명을 제외한 260명(98.9%)을 대상으로 시행되었다(Table 3). 진단 당시의 나이($p=0.013$)와 최대교정시력($p=0.004$), 진단 후 1년 시점의 망막하액 존재 여부($p=0.010$)가 심한 망막 손상과 유의하게 연관된 인자로 나타났는데, 진단 시 나이가 70세 이상이었던 경우, 최

대교정시력이 0.5 미만이었던 경우, 1년 시점에 망막하액이 관찰된 경우 심한 망막 손상이 나타날 가능성이 더 높았다. 나이의 경우 심한 망막 손상이 나타난 군과 나타나지 않은 군에서 70세 이상의 비율이 각각 64.1% 및 42.3%였으며, 최대교정시력의 경우 시력 0.5 이상의 비율이 각각 21.7% 및 47.6%였다. 1년 시점에 망막하액이 관찰된 경우는 각각 43.4% 및 16.7%였다.

Figure 3. Fundus photography (A, C) and optical coherence tomography (B, D) features of patients in whom disciform scar was observed at the time to re-register of health insurance reinforcement. At diagnosis (A, B), the best-corrected visual acuity (BCVA) was 0.4 (decimal). The patients underwent anti-vascular endothelial growth factor therapy. At 60 months (C, D), definite disciform scar was noted (C) and the BCVA was measured as hand motion.

Table 3. Factors associated with unable to re-register to health insurance reinforcement 5 years after the initial registration due to severe retinal damage

Characteristic	<i>p</i> -value*	Odds ratio	95% confidence interval
Age	0.013	2.095	1.167-3.760
Sex	0.053	1.760	0.992-3.124
Hypertension	0.775	1.090	0.604-1.965
Diabetes mellitus	0.957	1.019	0.502-2.068
Type of anti-VEGF drug	0.432	0.774	0.409-1.466
Best-corrected visual acuity	0.004	2.517	1.339-4.732
Presence of intraretinal fluid at Dx.	0.237	1.446	0.785-2.664
Presence of intraretinal fluid at 1 year	0.010	2.363	1.231-4.537

VEGF = vascular endothelial growth factor; Dx. = diagnosis.

*Statistical analysis with binary logistic regression.

전형적 습성 나이관련황반변성과 결절맥락막혈관병증, 망막혈관중증식 사이의 비교에서 세 군 사이에 진단 시 시력($p=0.007$), 진단 당시 망막내액의 존재 여부($p<0.001$), 및 심한 망막 손상이 발생 빈도($p<0.001$)에 유의한 차이가 있었다(Table 4). 진단 시 시력의 경우 결절맥락막혈관병증(평균 logMAR 0.58 ± 0.48)에서 전형적 습성 나이관련황반변성(0.75 ± 0.49)이나 망막혈관중증식(0.70 ± 0.39)에 비해 상대적으로 더 나은 경향이 있었다. 망막내액의 경우 망막혈관중증식에서 100% 관찰되어 전형적 습성 나이관련황반변성(46.4%)이나 결절맥락막혈관병증(30.4%)에 비해 보다 높은 빈도로 관찰되는 경향이 있었다. 마지막으로 심한 망막 손상이 발생한 빈도는 망막혈관중증식에서 64.5%, 전형적 나이관련황반변성에서 45.3%, 결절맥락막혈관병증에서 22.2%로 나타났다. 최초 치료 약제의 경우 세 군 사이에 차이가 없었다($p=0.781$).

고 찰

본 연구에서는 최초 산정특례 등록일로부터 5년 이상 경과 관찰된 전체 환자의 56.3%에서 산정특례 재등록이 불가한 결과를 보였다. 가장 주요한 원인은 망막 손상이 진행한 경우로 재등록 불가 원인의 63.5%를 차지하였다. 다음으로 주요한 원인은 재발이 없어 6개월 이상 주사 없이 경과 관찰한 경우로 34.5%를 차지하였다.

습성 나이관련황반변성은 완치가 어려운 질환으로 대부분의 경우 지속적으로 재발하는 경향을 보이며,¹⁴ 그 결과 장기간의 주사치료가 필요하다. 뚜렷한 망막하액 혹은 망막내액이 관찰되는 상태임에도 치료를 시행하지 않는 경우 지속적인 시력저하가 발생하게 되므로¹⁵ 재발한 경우에는 시력의 손상을 방지하기 위해 주사치료를 진행해야 한다. 그러나 일부 습성 나이관련황반변성의 경우 초기 치료 후 장기간 동안 재발이 없는 경우도 있으며,^{16,17} 치료 과정 중에 재발률이 점점 떨어지는 경우도 관찰할 수 있다.¹⁸ 그 결

과 장기간 주사치료 없이 경과 관찰하는 경우도 나타날 수 있다.

실제 진료 환경에서는 적지 않은 수에서 다양한 이유로 추가 주사치료가 중단될 수 있는데, Krüger Falk et al¹⁹의 연구에서는, 총 4년간의 경과 관찰 기간 동안 46.7%에서 치료가 중단되었다. 치료 중단의 가장 주된 이유는 질환의 활동성이 관찰되지 않거나 치료 효과를 기대하기 어려운 경우였으며, 그밖에 환자가 주사치료를 원하지 않는 경우, 다른 질환으로 인해 안과 치료를 받기 어려운 경우 등이 있었다.¹⁹ Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trials 연구 자료를 분석한 최근 연구에서 6.4%의 환자들은 첫 2년 치료 이후 추가적인 주사치료가 필요하지 않았으며, 5년째에 좋은 시력 결과를 얻을 수 있는 것으로 나타났다.²⁰

본 연구에서는 “재등록 신청일로부터 최근 6개월 이내에 재발을 줄이기 위한 직접적인 치료를 하였던 경우”를 만족시키지 못하였던 환자의 절반 이상이 장기간 재발이 없었던 경우였다. 최근 Choi et al¹⁷은 결절맥락막혈관병증으로 진단된 108안 중 25안(23.1%)에서 초기 치료 후 18개월 이상 재발이 없는 소견을 관찰하였는데, 일부 안의 경우 69개월까지 재발 없이 안정적인 상태가 유지되었다. 본 연구에서는 재발이 없어 산정특례 재등록 기준을 만족시키지 못하였던 경우의 35.3%에서 초기 치료 후 한 번도 재발이 없었던 경우였다.

최근 재발이 없었던 환자들을 계속 추적 관찰한 경우 약 5명 중 1명에서 재발이 나타났는데, 이러한 환자들의 경우 5년 시점에 산정특례 재등록 기준을 만족시키지 못한다 하더라도 향후 산정특례를 신규로 다시 등록할 가능성이 있다고 할 수 있을 것이다. 특히 초기 치료 후 한 번도 재발하지 않은 경우에는 추가적인 경과 관찰 과정에서도 재발이 나타나지 않았으나 한 번 이상 재발하였던 경우에는 25%에서 다시 재발이 나타났다는데, 이와 같은 결과는 실제 진료에서 환자 설명 시 유용하게 이용할 수 있을 것으로

Table 4. Comparison of characteristics between three subtypes of neovascular age-related macular degeneration

Characteristic	Typical nAMD (n = 97)	PCV (n = 135)	RAP (n = 31)	p-value
Best-corrected visual acuity (logMAR)	0.75 ± 0.49	0.58 ± 0.48	0.70 ± 0.39	0.007*
Presence of intraretinal fluid	45 (46.4)	41 (30.4)	31 (100)	<0.001†
Type of anti-VEGF drug				0.781†
Ranibizumab	69 (71.1)	93 (68.9)	20 (64.5)	
Aflibercept	28 (28.9)	42 (31.1)	11 (35.5)	
Severe retinal damage	44 (45.3)	30 (22.2)	20 (64.5)	<0.001†

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%).

AMD = age-related macular degeneration; PCV = polypoidal choroidal vasculopathy; RAP = retinal angiomatous proliferation; LogMAR = logarithm of minimal angle of resolution; VEGF = vascular endothelial growth factor.

*Statistical analysis with Kruskal Wallis test; †statistical analysis with chi-square test.

판단된다. 추가적으로 상기 분석의 경우 5년 시점 이후의 평균 추적 관찰 기간이 약 8.6개월로 짧았기에 보다 정확한 재발의 빈도를 확인하기 위해서는 향후 장기 추적 관찰 연구가 필요할 것이다.

최근 발표된 Fu et al²¹의 연구에 따르면 습성 나이관련황반변성 치료 후 1-2년 정도는 비교적 좋은 시력 결과가 유지되나 이후로는 지속적인 시력저하가 나타나는 경향이 있었다. 반흔은 습성 나이관련황반변성에 대한 장기 치료 중 드물지 않게 관찰되는 소견으로 망막 손상에 대한 치유 반응의 결과 발생할 수 있다.²² Daniel et al²³의 연구에 따르면 2년의 치료 기간 동안 약 45.3%에서 반흔이 발생하였는데, 전형적 맥락막혈관신생(classic choroidal neovascularization), 두꺼운 망막, 두꺼운 망막하 조직복합체, 망막하 고반사물질(hyperreflective material) 등이 반흔의 발생과 연관된 소견으로 나타났다.²³ 반흔의 발생은 좋지 않은 시력예후와 연관된 것으로 잘 알려져 있다.²⁴ 특히 원반반흔이 발생하는 경우 황반의 외핵층(outer nuclear layer) 및 시세포층의 광범위한 세포 손실이 동반되며,²⁵ 일부에서는 광각무(no light perception), 즉 완전한 실명 상태에 이를 수도 있는 것으로 보고되었다.²⁶ 본 연구에서는 5년 추적 관찰한 환자의 19.0%에서 뚜렷한 원반반흔의 발생이 관찰되었다. 또한 16.7%의 환자에서는 비록 뚜렷한 원반반흔이 나타나지는 않았으나 망막의 손상이 진행하여 추가 주사치료를 중단한 상태였다.

본 연구에서는 진단 당시 나이가 70세 이상으로 많은 경우와 시력이 0.5 미만으로 나뉘었던 경우, 그리고 진단 후 1년 시점에 망막내액이 관찰된 경우 심한 망막 손상으로 재등록 기준을 만족시키지 못할 가능성이 높은 것으로 나타났다. 또한 습성 나이관련황반변성의 아형에 따라 심한 망막 손상 발생의 정도에 차이가 있었다. 나이와 시력은 습성 나이관련황반변성의 장기 결과와 연관된 인자로 잘 알려져 있다.²¹ 본 연구에서 심한 망막 손상이 발생한 빈도는 망막혈관종증식에서 가장 높았으며, 그 다음으로 전형적 습성 나이관련황반변성, 결절맥락막혈관병증 순이었다. 망막혈관종증식의 경우 항혈관내피성장인자 치료에 비교적 잘 반응하는 것으로 알려져 있으나²⁷ 지도모양위축의 발생률이 높고,²⁸ 치료 도중 심한 망막출혈이나 망막색소상피파열이 발생하는 경우도 드물지 않은 것으로 알려져 있다.²⁹ 이와 같은 망막혈관종증식의 특성이 높은 빈도의 심한 망막 손상 발생과 연관되었을 것으로 추측된다. 일반적으로 전형적 습성 나이관련황반변성과 결절맥락막혈관병증에 대한 항혈관내피성장인자 장기 치료 결과는 크게 차이 나지 않는 것으로 알려져 있다.³⁰ 본 연구에서 양 군 사이에 나타난 심한 망막 손상 빈도의 차이의 정확한 이유를 정확

히 확인하기는 어려웠다. 결절맥락막혈관병증 환자들이 전형적 습성 나이관련황반변성 환자들에 비해 비교적 더 나은 진단 시 시력을 보였는데, 이 부분이 결절맥락막혈관병증에서 나타난 보다 나은 예후와 연관되었을 가능성이 있을 것으로 추측된다. 또한 본 연구는 실제 진료 환경에서 치료한 자료를 분석한 연구로 일부 환자에서는 적절한 치료가 이루어지지 않았을 가능성이 있는데, 이와 같은 특성이 습성 나이관련황반변성에서 심한 망막 손상 발생에 일부 영향을 미쳤을 가능성이 있을 것으로 추측된다.

망막내액은 좋지 않은 시력과 관련된 인자로 잘 알려져 있다.³¹ 특히 치료에도 불구하고 지속되는 망막내액은 좋지 않은 예후와 매우 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되었다.³² 본 연구에서는 진단 1년 시점의 망막내액 존재가 심한 망막 손상의 발생과 밀접한 관련성을 보였는데, 이는 지속되는 망막내액의 영향을 분석한 기존 연구³²와 비슷한 결과라 할 수 있을 것이다.

산정특례 등록은 환자의 의료비 본인부담금과 크게 관련된 부분으로 산정특례 재등록 가능 여부는 환자 입장에서도 큰 관심사이다. 5년간 산정특례 제도를 통해 본인부담금을 감면 받던 환자가 재등록이 불가하게 된 경우 환자가 약간의 아쉬움을 표명하는 경우를 실제 진료에서 종종 경험할 수 있다. 이러한 경우 환자가 본인이 재등록이 어려운 이유가 무엇이며 이러한 경우가 얼마나 되는지에 대하여 질문을 하는 경우가 있는데, 이러한 의문에 답해줄 수 있는 연구 결과가 현재까지 발표된 바 없었다. 본 연구의 결과는 산정특례 재등록이 어려운 환자들에게 이와 같은 내용에 대해 설명하는 데 있어서 유용한 정보를 제공해 줄 수 있을 것이다.

본 연구에서는 적지 않은 수의 환자들에서 재발이 없어 추가 주사가 시행되지 않은 관계로 산정특례 재등록 요건을 충족시키지 못하였다. 장기간 주사 없이도 안정된 상태를 유지하는 환자들을 산정특례에서 제외함으로써 국가 부담을 줄이고, 한정된 재원을 보다 필요한 부분에 투입하게 하는 순기능이 있을 것이다. 그러나 습성 나이관련황반변성은 완치가 어려운 질환으로 어느 시기에든 재발할 수 있으며, 따라서 망막 손상이 누적되는 것을 막기 위해서는 지속적으로 면밀한 추적 관찰이 필요하다. 특히 반대안 시력이 좋지 않은 환자의 경우 더 적극적인 추적 관찰과 치료를 통해 질병에 이환된 눈의 시력저하를 막고자 하는 시도가 필요하다. 이러한 경우 재발과 관계 없이 지속적으로 주사하는 treat-and-extend와 같은 치료 방식이 도움이 될 수 있으나 환자의 경제적 사정, 주사에 대한 공포 등으로 환자가 주사 없이 경과 관찰하기 원하는 경우도 발생할 수 있다. 이러한 환자들에게 “재등록 신청일로부터 최근 6개월 이내

에 재발을 줄이기 위한 직접적인 치료를 하였던 경우”에만 산정특례 재등록을 허용하는 현행 기준을 일괄적으로 적용하게 되는 경우 경제적인 부담으로 인해 적절한 검진을 시행하기 어려울 수도 있을 것으로 생각된다. 향후 다양한 상황에 대한 보다 구체적인 재등록 기준이 마련되어야 할 것이다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 본 연구는 후향적 연구이다. 실제 진료환경에서 치료를 시행 받은 환자를 대상으로 결과를 분석하였는데, 일부 환자에서는 충분한 치료가 이루어지지 않았을 가능성이 있다. 따라서 as-needed 방식이나 treat-and-extend 치료 방식을 엄격하게 적용하여 치료를 시행 받은 경우에는 본 연구와는 다른 결과가 도출될 수 있을 것이다. 본 연구에서는 상당수에서 재발이 없어 추가 주사가 이루어지지 않아 산정특례 재등록 기준을 만족시키지 못하였다. 이러한 결과는 재발할 경우에만 주사하는 as-needed 방식을 이용한 데에서 비롯된 것으로 재발과 상관 없이 지속적으로 주사하는 treat-and-extend 치료를 주로 이용하는 경우 다른 결과가 도출될 수 있을 것이다. 마지막으로 최초 산정특례를 등록한 환자의 39.3%만 연구에 포함되었기에 결과 분석에 선택 편향(selection bias)이 일부 영향을 미쳤을 것이다.

요약하면 본 연구에서는 최초 산정특례를 등록한 전체 환자의 56.3%에서 5년 경과 시점에 재등록 기준을 만족시키지 못하였는데, 가장 주된 이유는 망막의 손상이 진행한 경우였다. 최초 등록 시 나이가 많거나 전형적 습성 나이관련환변성으로 진단된 경우, 그리고 시력이 좋지 않은 경우 5년 후 망막 손상의 진행에 의해 산정특례 재등록 기준을 만족시키지 못할 가능성이 높은 것으로 나타났다. 향후 보다 정확한 확인을 위해서는 국가 건강보험 자료 등을 이용한 추가 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

- 1) Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017;5:e1221-34.
- 2) Park SJ, Kwon KE, Choi NK, et al. Prevalence and Incidence of exudative age-related macular degeneration in South Korea: a nationwide population-based study. *Ophthalmology* 2015;122:2063-70.e1.
- 3) 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.
- 4) Cruess AF, Zlateva G, Pleil AM, Wiostko B. Photodynamic therapy with verteporfin in age-related macular degeneration: a systematic review of efficacy, safety, treatment modifications and pharmacoeconomic properties. *Acta Ophthalmol* 2009;87:118-32.
- 5) Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-5.
- 6) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
- 7) 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.
- 8) Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern®. *Ophthalmology* 2020;127:P1-65.
- 9) Steinbrook R. The price of sight--ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1409-12.
- 10) Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
- 11) 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.
- 12) Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. "Treat and extend" dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angioma proliferation. *Retina* 2009;29:1424-31.
- 13) Kim S, Park SJ, Byun SJ, et al. Incremental economic burden associated with exudative age-related macular degeneration: a population-based study. *BMC Health Serv Res* 2019;19:828.
- 14) Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43-58.e1.
- 15) Kim JH, Chang YS, Kim JW. Natural course of patients discontinuing treatment for age-related macular degeneration and factors associated with visual prognosis. *Retina* 2017;37:2254-61.
- 16) 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.
- 17) Choi S, Kang HM, Koh HJ. Clinical characteristics of super stable polypoidal choroidal vasculopathy after initial remission with anti-VEGF monotherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259:837-46.
- 18) Kim JH, Kim JW, Kim CG, Lee DW. Focal retinal pigment epithelium atrophy at the location of type 3 neovascularization lesion: a morphologic feature associated with low reactivation rate and favorable prognosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:1661-9.
- 19) Krüger Falk M, Kemp H, Sørensen TL. Four-year treatment results of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab and causes for discontinuation of treatment. *Am J Ophthalmol* 2013;155:89-95.e3.
- 20) Scoles D, Ying GS, Pan W, et al. Characteristics of eyes with good visual acuity at 5 years after initiation of treatment for age-related macular degeneration but not receiving treatment from years 3 to 5: post hoc analysis of the CATT randomized clinical trial. *JAMA*

- Ophthalmol 2020;138:276-84.
- 21) Fu DJ, Keenan TD, Faes L, et al. Insights from survival analyses during 12 years of anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. JAMA Ophthalmol 2021;139:57-67.
 - 22) Ishikawa K, Kannan R, Hinton DR. Molecular mechanisms of sub-retinal fibrosis in age-related macular degeneration. Exp Eye Res 2016;142:19-25.
 - 23) Daniel E, Toth CA, Grunwald JE, et al. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmology 2014;121:656-66.
 - 24) Jaffe GJ, Ying GS, Toth CA, et al. Macular morphology and visual acuity in year five of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmology 2019;126:252-60.
 - 25) Kim SY, Sadda S, Pearlman J, et al. Morphometric analysis of the macula in eyes with disciform age-related macular degeneration. Retina 2002;22:471-7.
 - 26) Brown GC, Basha MM, Brown MM. Neovascular age-related macular degeneration associated with no light perception. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2015;46:229-34.
 - 27) Invernizzi A, Teo K, Nguyen V, et al. Type 3 neovascularisation (retinal angiomatous proliferation) treated with anti-vascular endothelial growth factor: real-world outcomes at 24 months. Br J Ophthalmol 2019;103:1337-41.
 - 28) 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.
 - 29) Kim JH, Chang YS, Kim JW, et al. Abrupt visual loss during anti-vascular endothelial growth factor treatment for type 3 neovascularization. Int J Ophthalmol 2019;12:480-7.
 - 30) Nishikawa K, Oishi A, Hata M, et al. Four-year outcome of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. Sci Rep 2019;9:3620.
 - 31) 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.
 - 32) Gianniou C, Dirani A, Jang L, Mantel I. Refractory intraretinal or subretinal fluid in neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab: functional and structural outcome. Retina 2015;35:1195-201.

= 국문초록 =

습성 나이관련황반변성에서 산정특례 재등록이 불가능한 환자의 비율과 원인

목적: 습성 나이관련황반변성으로 산정특례에 최초 등록된 환자들 중 5년 경과 시점에 재등록이 불가능한 환자들의 비율과 원인을 확인하고자 한다.

대상과 방법: 본 후향적 연구는 습성 나이관련황반변성으로 최초 진단되어 중증 난치성 질환 산정특례를 신청한 후 5년 이상 경과 관찰한 환자를 대상으로 시행되었다. 산정특례 등록 후 5년 시점에 재등록 기준 충족 여부를 확인하였으며, 재등록 기준을 충족시키지 못하는 이유를 추가적으로 분석하였다.

결과: 총 263명을 대상으로 결과를 분석하였으며, 재등록 기준을 만족시키지 못한 경우는 148명(56.3%)이었다. 재등록 신청일로부터 6개월 이내에 직접적인 치료를 시행하지 않은 경우는 98명(재발이 없어 추가 주사 없이 경과 관찰 51명, 원반반흔을 동반하지는 않으나 망막이 손상되어 추가 치료가 효과 없을 것으로 판단된 상태 47명)이었으며, 원반반흔의 발생이 확인된 경우는 50명이었었다. 고령($p=0.013$)과 시력이 나쁜 경우($p=0.004$), 그리고 망막혈관증식($p<0.001$)에서 심한 망막 손상으로 산정특례 재등록을 하지 못하는 경우가 많았다.

결론: 최초 산정특례를 등록한 전체 환자의 56.3%에서 재등록 기준을 만족시키지 못하였는데, 가장 주된 이유는 망막의 손상이 진행한 경우였다. 본 연구의 결과는 환자 설명 및 장기적인 치료 방침 설정에 유용한 정보를 제공해 줄 수 있을 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2021;62(7):948-956〉

윤원태 / Won Tae Yoon

김안과병원
Kim's Eye Hospital