

높은 망막색소상피박리를 동반한 삼출성 황반변성에서 안내주사 후 망막색소상피파열의 예측인자

Predictors of Retinal Pigment Epithelial Tears in Exudative Macular Degeneration with High Pigment Epithelial Detachment

양희정 · 김기석

Hee Jung Yang, MD, Ki Seok Kim, MD, PhD

새빛안과병원

Saevit Eye Hospital, Goyang, Korea

Purpose: To evaluate the risk factors for retinal pigment epithelium (RPE) tear after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment in patients with exudative age-related macular degeneration, associated with high pigment epithelial detachment (PED) (>400 μ m).

Methods: Fifty-five treatment-naive patients with high PED (>400 μ m) and exudative age-related macular degeneration, treated with an initial series of 3 monthly loading injections between January 2013 and December 2017, were retrospectively included.

Results: The RPE tear rate was 16.4% (9/55). The areas affected by choroidal neovascularization and PED were significantly larger in the tear group compared with the no-tear group ($p = 0.004$, $p = 0.029$, respectively). The rate of intraretinal fluid (IRF) was 89% and 28% in the tear and no-tear groups, respectively ($p = 0.001$), and the subfoveal choroidal thickness was significantly thinner in the tear group ($p = 0.003$). There was no significant difference with respect to age, sex, laterality, underlying disease, baseline visual acuity, diagnosis, type of PED, or presence of subretinal fluid between the tear and no-tear groups. According to logistic regression analysis findings, the presence of IRF is associated with a higher risk of RPE tear (odds ratio = 20.3, $p = 0.007$).

Conclusions: The presence of IRF was associated with RPE tear development after intravitreal injection for exudative age-related macular degeneration.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(7):755-764

Keywords: Retinal pigment epithelial detachment, Retinal pigment epithelium tear

유리체강내 항혈관내피성장인자의 주입술이 황반변성의 치료로 도입된 이래 치료 경과 중 망막색소상피파열의 빈

도가 증가하게 되었고 그 발생률은 각 문헌의 질환군, 치료 방법에 따라 2.3-17%까지 다양하게 보고되고 있다.¹⁻⁵ 여러 연구에서 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술 치료 이후 망막색소상피파열은 치료를 시작한지 2-3개월의 짧은 기간 내에 파열이 일어나고 평균 2회 내외의 적은 횟수의 주입술 이후 파열이 일어나는 것으로 알려져 있다.^{1,4,6} 항혈관내피성장인자 치료 중의 양안성 파열 그리고 빠른 기간 내의 파열은 파열안이 기저에 이미 망막색소상피파열을 일으키는 병태생리학적 인자를 가지고 있기 때문일 것으로 추측할 수 있으며 또한 임상에서는 높은 망막색소상피박리

■ Received: 2019. 10. 1. ■ Revised: 2019. 11. 7.

■ Accepted: 2020. 6. 24.

■ Address reprint requests to **Ki Seok Kim, MD, PhD**
Saevit Eye Hospital, #1065 Jungang-ro, Ilsandong-gu, Goyang
10447, Korea
Tel: 82-31-900-7700, Fax: 82-31-900-7777
E-mail: kiseok70@gmail.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.

를 가지고 있지만 치료 경과 중 파열이 일어나지 않고 망막 색소상피박리가 소실되는 환자들도 종종 확인할 수 있다. 이에 저자는 망막색소상피박리가 400 μm 이상으로 높은 환자를 대상으로 3회 이상 항혈관내피성장인자 치료를 하였을 때 파열이 일어난 군과 일어나지 않은 군을 비교하여 어떠한 인자가 망막색소상피파열에 관여하는지 조사 및 보고하고자 하였다.

대상과 방법

연구에 앞서 본 연구는 후향적 연구로써 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며 기관윤리심사(Institutional Review Board)의 승인을 받았다(승인 번호: SVEC 201909-001-01). 2013년 1월부터 2017년 12월까지 본원에서 삼출성 나이관련황반변성을 진단받은 환자 중 이전에 치료 경험이 없던 445안에 대하여 후향적으로 의무기록을 조사하였다. 이 중 3회의 loading dose를 시행하지 않은

21안, 3회 loading dose 이후 경과 관찰 기간이 1년 미만인 69안, 시간 영역 빛간섭단층촬영기기를 사용하거나 치료 후 빛간섭단층촬영을 시행하지 않은 45안을 제외한 총 310안 중 초진 당시 분광 영역 빛간섭단층촬영(spectral domain optical coherence tomography, Spectralis OCT[®], Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany)으로 측정된 망막색소상피박리의 최대높이가 400 μm 이상인 55명 55안의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 모든 환자는 초진시 시력검사, 세극등을 이용한 안저검사, 형광안저조영술(fluorescein angiography, FA) 및 인도사이아닌그린혈관조영술(indocyanine green angiography [ICGA]; Spectralis HRA2[®], Heidelberg engineering), 분광 영역 빛간섭단층촬영(Spectralis OCT[®], Heidelberg engineering)을 시행하여 진단을 확인하였다. 맥락막신생혈관(choroidal neovascularization, CNV)이 관찰되는 환자 중 망막혈관중성증식(retinal angiomatous proliferation, RAP)은 드루젠, 망막표층의 점상출혈, ICGA에서 관찰되는 망막-망막 혹은 망막-맥락막 혈관문합 소견을 통하여 진단

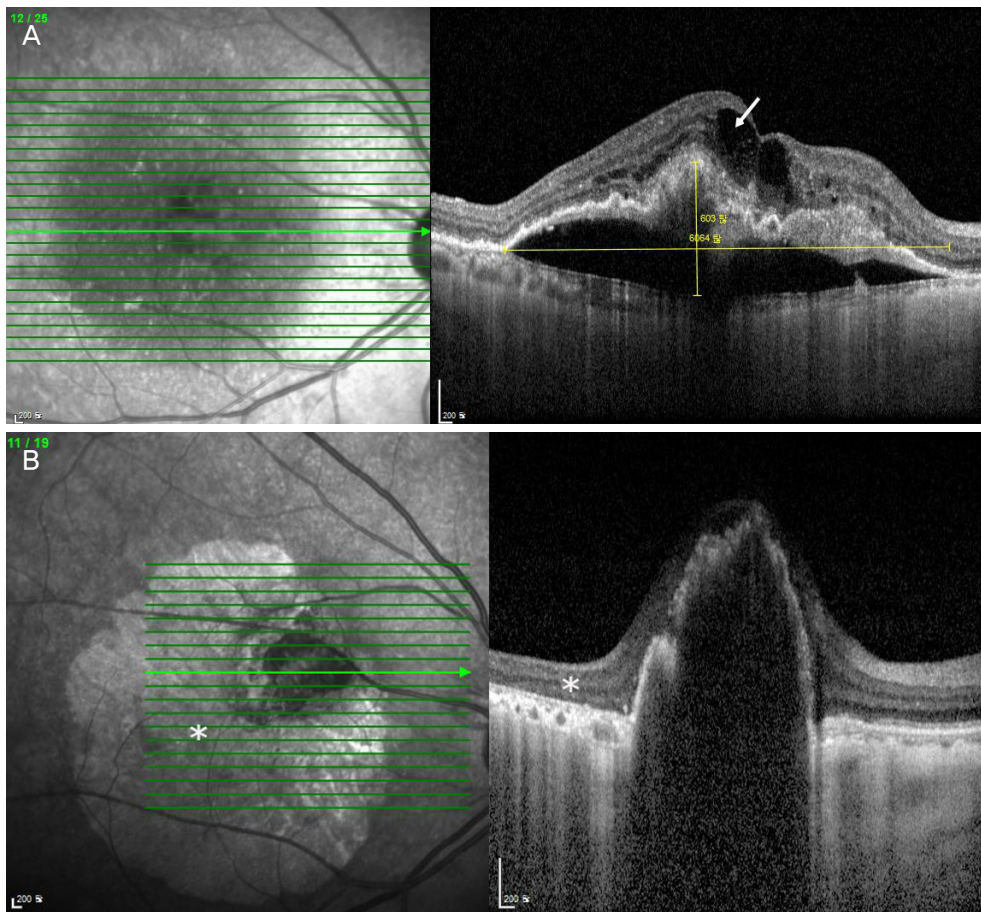


Figure 1. Retinal pigment epithelium (RPE) tear case. (A) Pigment epithelial detachment height and diameter were measured using caliper function in spectral domain optical coherence tomography (Spectralis OCT[®], Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany). Arrow marks an intraretinal fluid. (B) Asterisks demonstrate absence of RPE in the area of RPE tear.

하였으며 결절맥락막혈관병증(polypoidal chorioidal vasculopathy, PCV)은 ICGA에서 방사상 형태의 분지혈관망과 그 끝 부위의 확장된 결절을 보이는 경우로 진단하였다. 전형적인 맥락막신생혈관(typical chorionovascularization, typical CNV)은 RAP, PCV의 특징을 보이지 않으면서 초기에 망상형(net)의 이상혈관을 보이거나 후기에 과형광을 보이는 경우로 정의하였다. 모든 환자에서 OCT를 이용하여 망막하액(subretinal fluid) 유무, 망막내액(intraretinal fluid) 유무를 조사하였다. 중심와밑맥락막두께는 중심와 아래 망막색소상피의 바깥쪽 경계에서 공막의 안쪽 경계까지 거리를 OCT 기기에 내장된 캘리퍼를 이용하여 측정하였다. 망막색소상피박리는 망막색소상피 아래쪽 공간이 균질한 저반사도를 나타내는 장액색소상피박리(serous pigment epithelial detachment [serous PED]), 망막색소상피박리 표면 아래쪽에 비균질한 고반사음영을 보이는 섬유혈관색소상피박리(fibrovascular PED), 그리고 출혈색소상피박리(hemorrhagic PED)로 그 종류를 나누었으며 OCT의 캘리퍼 기능을 이용하여 망막색소상피박리의 높이와 직경을 측정하였다(Fig. 1). 또한 FA와 ICGA에서 보이는 맥락막신생혈관의 넓이와 망막색소상피박리의 넓이를 측정하여 두 넓이 사이의 비율을 계산하였다(Fig. 2).

유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술은 술 안에 시술전 Proparacaine hydrochloride 0.5% (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, TX, USA)를 점안한 후 5% povidone iodine을 이

용하여 안검과 결막낭을 소독 후 시행하였다. 개검기로 눈을 벌리고 각막윤부에서 3.0 mm 혹은 3.5 mm 떨어진 하이측 사분면에 30 gauge 바늘을 이용하여 항혈관내피성장인자를 유리체강 내에 주입하였다. 항혈관내피성장인자로는 0.5 mg/0.05 mL의 라니비주맵(Lucentis®, Genentech Inc., South San Francisco, CA, USA) 또는 2 mg/0.05 mL의 에플리버셉트(Eylea®, Regeneron Pharmaceuticals Inc., Tarrytown, NY, USA; Bayer, Basel, Switzerland) 또는 1.25 mg/0.05 mL의 베바시주맵(Avastin®, Genentech Inc.)이 사용되었다. 처음 진단 받은 모든 환자는 초기 치료로 1개월 간격으로 3회의 유리체강내 주입술을 시행한 이후 1-3개월 간격으로 경과 관찰하며 PrONTO study에 의거하여 *pro re nata* 방식으로 치료를 진행하였다.⁷ 모든 환자에 대하여 의무기록을 통해 환자의 나이와 성별, 당뇨/고혈압의 유무, 진단명, 항혈관내피성장인자의 종류와 횟수, 초진 시력, 경과 관찰 기간, 망막색소상피파열의 유무를 조사하였다.

통계학적 분석에는 SPSS Statistics 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 소프트웨어를 이용하였으며 *p*-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미가 있다고 평가하였다. 시력의 경우는 로그마 시력(Logarithm of the minimal angle of resolution, logMAR)으로 전환하였다. 파열이 있는 군과 없는 군 간 결과치의 비교에는 Mann-Whitney test와 Fisher's exact test가 이용되었으며 다변수 로지스틱 회귀분석을 통하여 파열에 관여하는 위험인자를 가려내었다(*p*<0.05).

결 과

망막색소상피박리의 높이가 400 μm 이상인 총 55안 중 9안(16.4%)에서 망막색소상피파열이 발생하였다. 파열이 일어난 9안에서 치료 시작 후 파열이 발생할 때까지의 평균 기간은 2.7개월, 평균 주사 횟수는 2.1회였으며 파열이 일어나기 직전 시행한 항혈관내피성장인자는 9안 중 1안이 에플리버셉트, 5안이 라니비주맵, 3안이 베바시주맵이었다(Table 1). 파열이 일어나지 않은 군은 평균 34개월의 경과 관찰 기간 동안 7.7회의 유리체강내 주입술을 시행하였으며, 파열군은 평균 38개월의 기간 동안 5.4회의 유리체강내 주입술을 시행하였다. 파열군이 일어나지 않은 군의 평균 나이는 69.35 ± 9.72세, 파열군의 평균 나이는 75.44 ± 7.16세였고 두 군 사이 성별과 좌우안 편위성은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 파열군과 파열이 일어나지 않은 군 사이에 당뇨의 빈도는 유의한 차이를 보이지 않았으며(17.4% vs. 11.1%), 고혈압의 빈도 역시 유의한 차이는 없었다(37% vs. 44.4%). 파열이 일어나지 않은 군에서 39%는 typical CNV, 13%는 RAP, 48%는 PCV 소견을 보였으며

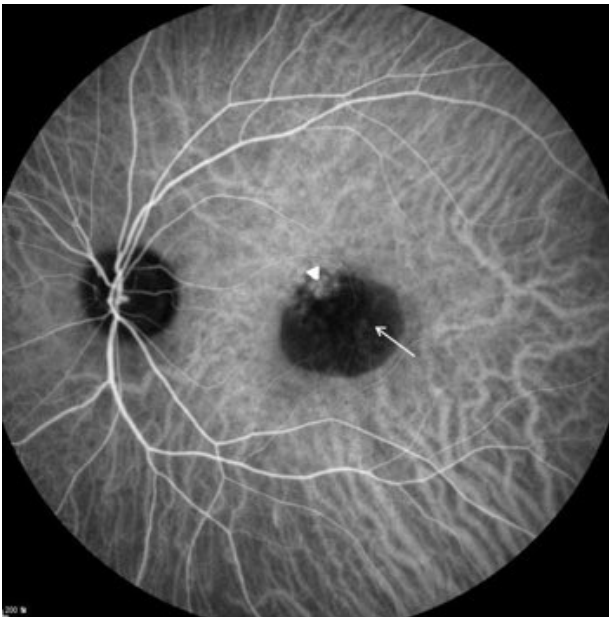


Figure 2. Indocyanine green angiography. Arrow marks a vascularized pigment epithelial detachment. Arrowhead demonstrates a choroidal neovascularization.

파열군에서는 55%에서 typical CNV, 33%에서 RAP, 11%에서 PCV 소견을 보였다. 각 진단의 빈도는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.097$). 파열이 일어나지 않은 군의 33%는 장액색소상피박리를, 35%는 섬유혈관색

소상피박리를, 33%는 출혈색소상피박리 소견을 보였으며 파열군에서는 33%에서 장액색소상피박리를, 56%에서 섬유혈관색소상피박리를, 11%에서 출혈색소상피박리 소견을 보였으며 두 군 사이 각각의 종류의 색소상피박리가 차지

Table 1. Clinical characteristics in 9 patients with RPE tear

Patient number	Sex	Age (years)	nAMD subtype*	Anti-VEGF treatment before tear	Time interval from diagnosis to tear (months)
1	F	81	1	B (4) [†] -> A (1)	8
2	F	74	1	R (2)	2
3	F	77	2	R (1)	1
4	F	74	1	R (1)	1
5	M	71	2	R (2)	2
6	M	65	3	B (1)	2
7	M	81	2	B (2)	3
8	F	88	1	R (3)	5
9	F	68	1	B (2)	1
Mean		75.44 ± 7.16		2.11 ± 1.27	2.77 ± 2.33

Values are presented as mean ± standard error of mean or number.

RPE = retinal pigment epithelium; nAMD = neovascular age-related macular degeneration; VEGF = vascular endothelial growth factor; F = female; B = bevacizumab; A = aflibercept; R = ranibizumab; M = male; CNV = choroidal neovascularization; RAP = retinal angioma-tous proliferation; PCV = polypoidal choroidal vasculopathy.

*1: typical CNV; 2: RAP, 3: PCV; [†]number of anti-VEGF injection.

Table 2. Clinical characteristics of each group

Characteristic	RPE tear (n = 9)	No RPE tear (n = 46)	p-value
Age (years)	75.44 ± 7.16	69.35 ± 9.72	0.115*
Sex (M:F)	3:6	26:20	0.281 [†]
Laterality (right eye:left eye)	6:3	21:25	0.295 [†]
DM			1.000 [†]
Yes	1 (11)	8 (17)	
No	8 (89)	38 (83)	
Hypertension			0.719 [†]
Yes	4 (44)	17 (37)	
No	5 (56)	29 (63)	
Mean follow up duration (months)	38.44 ± 28.72	34.28 ± 18.87	0.973*
Baseline BCVA (logMAR)	0.64 ± 0.64	0.53 ± 0.46	0.075*
Last visit BCVA (logMAR)	1.2 ± 0.64	0.75 ± 0.71	0.062*
nAMD subtype			0.097 [†]
Typical CNV	5 (55.6)	18 (39.1)	
RAP	3 (33.3)	6 (13.0)	
PCV	1 (11.1)	22 (47.8)	
PED subtype			0.386 [†]
Serous PED	3 (33.3)	15 (32.6)	
Fibrovascular PED	5 (55.6)	16 (34.8)	
Hemorrhagic PED	1 (11.1)	15 (32.6)	
Number of injections	5.44 ± 3.9	7.70 ± 4.21	0.075*

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

RPE = retinal pigment epithelium; M:F = male:female; DM = diabetes mellitus; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; nAMD = neovascular age-related macular degeneration; CNV = choroidal neovascularization; RAP = retinal angioma-tous proliferation; PCV = polypoidal choroidal vasculopathy; PED = pigment epithelial detachment.

*Statistically significant differences (p -value < 0.05) in Mann Whitney U -test; [†]statistically significant differences (p -value < 0.05) in Fisher's exact test.

하는 비율은 유의한 차이를 보이지 않았다. 초진시력은 파열이 일어나지 않은 군은 0.53 ± 0.46 , 파열군은 0.64 ± 0.64 로 유의한 차이를 보이지 않았다. 평균 경과 관찰 기간은 파열군은 38.44 ± 28.72 개월, 파열이 일어나지 않은 군은 34.28 ± 18.87 개월로 유의한 차이가 없었으며 마지막 내원시 시력은 파열이 일어나지 않은 군은 0.75 ± 0.71 , 파열군은 1.2 ± 0.64 로 파열군에서 좋지 않은 시력 결과를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.06$) (Table 2). OCT를 이용하여 측정된 초진 당시 PED의 높이는 파열이 일어나지 않은 군이 $598.59 \pm 160.37 \mu\text{m}$, 파열군이 $588.11 \pm 247.91 \mu\text{m}$ 로 유의한 차이가 없었으며 직경 역시 $2,798.91 \pm 1,193.03 \mu\text{m}$, $3,416.56 \pm 1,835.35 \mu\text{m}$ 로 유의한 차이가 없었다. 중심와밑맥락막두께는 파열이 일어나지 않은 군에서 $238.89 \pm 98.49 \mu\text{m}$, 파열군에서 $142.22 \pm 77.24 \mu\text{m}$ 로 파열이 일어난 군에서 통계적으로 유의하게 얇은 맥락막두께를 보였다($p=0.003$). OCT 소견에서 망막하액은 파열이 일어나지 않은 군의 85%에서, 파열군의 67%에서 관찰되었으며 두 군 사이에 유의한 빈도의 차이를 보이지 않았다. 망막내액은 파열이 일어나지 않은 군의 28%에서, 파열군의 89%에서 관찰되었으며 두 군 사이에 유의한 빈도의 차이를 보였다($p=0.001$) (Table 3). FA, ICGA를 이용하여 측정된 CNV의 넓이는 파열이 일어나지 않은 군이 $0.98 \pm 2.15 \text{ mm}^2$, 파열군이 $2.12 \pm 2.45 \text{ mm}^2$ 였으며, PED의 넓이는 파열이 일어나지 않은 군이 $8.76 \pm 8.79 \text{ mm}^2$, 파열군이 $16.62 \pm 14.05 \text{ mm}^2$ 로 CNV의 넓이, PED의 넓이는 파열군에서 모두 유의하게 크게 측정되었다($p=0.004$, $p=0.029$). CNV의 넓이/PED의 넓이 사이의 비율은 파열이 일어나지 않은 군은 0.16 ± 0.26 , 파열군은 0.17 ± 0.16 으로 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 4). 망막색소상피파열의 유무에 영향을 미치는 위험인자를 밝히고자 다변수 로지스

틱 회귀분석을 시행하였으며 망막내액이 망막색소상피파열과 연관관계가 있는 것으로 분석되었으며 교차비(odds ratio, OR)는 20.3, $p=0.007$ 이었다(Table 5).

고 찰

망막색소상피파열은 망막색소상피박리(PED)를 동반한 황반변성 환자에서 자연적으로 발생하기도 하며 레이저광응고술, 광역동 치료, 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술에 동반하여 발생하기도 한다.⁸⁻¹¹ 망막색소상피파열이 질병의 자연 경과로 파열이 생기는 경우는 10%로 보고된 바 있으며 한 눈에 파열이 생긴 경우여서 반대안에 파열이 생길 확률은 35-53%로 보고된 바 있다.^{8,12,13} 장기적으로 관찰하였을 때 망막색소상피파열은 섬유혈관성 반흔이나 황반의 위축과 같이 시력에 치명적인 결과를 초래하는 합병증으로 알려져 있으며,^{6,14} 망막색소상피파열을 유발하는 위험인자들에 대한 많은 연구들이 진행되어 왔다.

유리체강내 항혈관내피성장인자의 주입술이 황반변성의 치료로 도입된 이래 치료 경과 중 망막색소상피파열의 빈

Table 4. Pre-injection fluorescein angiography findings

Variable	RPE tear (n = 9)	No RPE tear (n = 46)	p-value*
CNV size (mm ²)	2.12 ± 2.45	0.98 ± 2.15	0.004
PED size (mm ²)	16.62 ± 14.05	8.76 ± 8.79	0.029
CNV/PED	0.17 ± 0.16	0.16 ± 0.26	0.363

Values are presented as mean ± standard error of mean.

RPE = retinal pigment epithelium; CNV = choroidal neovascularization; PED = pigment epithelial detachment.

*Statistically significant differences (p -value < 0.05) in Mann Whitney U -test.

Table 3. Pre-injection optical coherence tomography findings

Variable	RPE tear (n = 9)	No RPE tear (n = 46)	p-value
Baseline CT (μm)	142.22 ± 77.24	238.89 ± 98.49	0.003*
PED height (μm)	588.11 ± 247.91	598.59 ± 160.37	0.295*
PED diameter (μm)	3,416.56 ± 1,835.35	2,798.91 ± 1,193.03	0.474*
Baseline IRF			0.001†
Yes	8 (89)	13 (28)	
No	1 (11)	33 (72)	
Baseline SRF			0.340†
Yes	6 (67)	39 (85)	
No	3 (33)	7 (15)	

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

RPE = retinal pigment epithelium; CT = choroidal thickness; PED = pigment epithelial detachment; IRF = intraretinal fluid; SRF = sub-retinal fluid.

*Statistically significant differences (p -value < 0.05) in Mann Whitney U -test; †statistically significant differences (p -value < 0.05) in Fisher's exact test.

도가 증가하게 되었고 그 발생률은 각 문헌의 질환군, 치료 방법에 따라 2.3-17%까지 다양하게 보고되고 있다. 유리체 강내 라니비주맙주입술 후 망막색소상피파열의 유병률은 Sarraf et al³의 연구에서는 14%로 보고되었으며 Cho et al⁵의 연구에서는 7.9%로 보고되었다. Vazquez-Alfageme et al⁴은 800안의 황반변성 환자를 대상으로 망막색소상피파열의 발생률을 조사하였으며 평균 34개월의 경과 관찰 기간 동안 500안의 애플리버셉트군에서는 3.2%, 300안의 라니비주맙군에서는 2.3%에서 망막색소상피파열이 발생하였다. 특히 Chan et al², 그리고 Ching et al¹의 망막색소상피박리가 있는 환자를 대상으로 한 연구에서 베바시주맙 치료 중 망막색소상피파열의 발생률은 17%로 보고되었는데, 이는 400 μm 이상의 망막색소상피박리를 동반한 환자를 대상으로 한 본 연구에서 16.4%의 파열이 관찰된 것과 유사한 결과이다.

여러 연구에서 망막색소상피파열은 치료를 시작한지 2개월 이내 평균 2회 내외의 적은 횃수의 주입술을 시행한 후 발생하는 것으로 보고된다.^{1,4,6} 본 연구에 포함된 9명의 망막색소상피파열 환자는 앞선 연구들과 같이 평균 2.7개월의 짧은 기간 이내에 평균 2.1회의 적은 주입술 이후 망막색소상피파열이 발생하였다.

망막색소상피파열은 다양한 병태생리학적 기전에 의해 발생할 것으로 추측된다. Gass¹⁵는 맥락막신생혈관에서 누출로 인해 유발된 망막색소상피박리의 정수압에 의해 망막색소상피가 파열될 것이라고 설명하였다. 망막색소상피박리 기저부의 경사 각도가 망막색소상피층을 취약하게 만드는 요인이 될 것이라는 연구 또한 있다.¹¹ 항혈관내피성장인자의 주입 후 신생혈관이 수축하면 신생혈관의 반대측 망막색소상피박리 가장자리에서부터 망막색소상피에 견인력이 가해지게 되며 파열에 선행하여 이러한 과정은 자가형광촬영이나 OCT en face 영상에서 망막의 주름 소견으로 관찰되기 시작한다.¹⁵⁻¹⁷

영상학적 장비의 발달로 망막색소상피파열의 위험인자와 항혈관내피성장인자를 이용한 치료 과정 중 망막색소상피파열을 예측할 수 있는 징후에 대한 많은 보고들이 있어 왔다. 많은 연구들에서 망막색소상피박리의 높이가 망막색소상피파열의 공통적인 위험인자로 알려져 있으며 파열을 유발하는 높이는 400 μm에서 550 μm까지 다양하게 보고되고 있다.^{2,3,18} Sarraf et al³은 OCT에서 550 μm 이상의 망막색소상피박리, FAG에서 ring sign으로 나타나는 망막색소상피의 작은 균열을 망막색소상피파열의 위험인자라고 보았다. Chan et al²의 연구에서는 OCT를 이용하여 망막색

Table 5. Logistic regression analysis to determine predictive factors for the retinal pigment epithelial tear in patients with PED height > 400 μm

Characteristic	Univariate analysis OR (95% CI)	p-value*	Multivariate analysis OR (95% CI)	p-value†
Age (years)	1.011 (0.84-1.24)	0.914		
Sex	0.848 (0.05-15.48)	0.912		
Baseline BCVA (logMAR)	0.249 (0.015-4.131)	0.332		
nAMD subtype*				
Typical CNV	1			
RAP	0.37 (0.015-8.851)	0.540		
PCV	0.325 (0.006-18.141)	0.584		
Baseline IRF (yes or no)	13.85 (0.869-220.79)	0.063	20.308 (2.31-178.87)	0.007
Baseline SRF (yes or no)	0.156 (0.002-14.255)	0.419		
Baseline CT (μm)	0.991 (0.97-1.013)	0.419		
PED subtype‡				
Serous PED	1			
Fibrovascular PED	1.693 (0.075-38.36)	0.741		
Hemorrhagic PED	0.478 (0.006-38.12)	0.741		
PED diameter	0.9999 (0.998-1.001)	0.299		
CNV size	1.189 (0.5-2.825)	0.696		
PED size	1.133 (0.925-1.387)	0.228		
CNV/PED ratio	0.368 (0.00-4100.95)	0.834		

PED = pigment epithelial detachment; OR = odds ratio; CI = confidence interval; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; nAMD = neovascular age-related macular degeneration; CNV = choroidal neovascularization; RAP = retinal angiomatous proliferation; PCV = polypoidal choroidal vasculopathy; IRF = intraretinal fluid; SRF = subretinal fluid; CT = choroidal thickness.

*Univariate logistic regression analysis; †multivariate logistic regression analysis; ‡indicates categorical variable.

소상피박리를 예측할 수 있는 초기 소견을 찾고자 하였으며 망막색소상피의 높이가 400 μm 이상인 경우 파열의 빈도가 높아지는 것으로 보고하였으며 Leitritz et al¹⁸의 연구에서 역시 망막색소상피박리가 400 μm 이상인 경우를 파열의 위험인자로 보고하였다. 국내에서 Choae et al¹⁹의 연구에서 역시 나이와 치료 전 망막색소상피박리의 직경과 높이가 클수록 망막색소상피파열의 발생 위험이 높아짐을 보고한 바 있다. 하지만 많은 망막색소상피파열이 양안성으로 발생한다는 점, 치료를 시작하지 단기간 내에 발생한다는 점에서 본 저자는 망막색소상피파열이 발생하는 환자에게 망막색소상피나 부르크막에 균열을 유발할만한 다른 구조학적 혹은 생리적 위험인자가 있을 것이라고 추측하였으며 이에 망막색소상피박리의 높이가 400 μm 이상인 환자를 대상으로 연구를 진행하게 되었다.

나이, 성별, 편위성, 당뇨/고혈압 질환의 유무, 초기시력, 진단은 두 군 사이에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 본 연구에서 파열군과 그렇지 않은 군 사이에서 유의한 차이를 보였던 위험인자는 중심와밑맥락막두께, CNV의 면적, PED의 면적, 망막내액의 빈도였으며 다변수 로지스틱 회귀분석으로 결과를 보정한 결과 망막내액의 유무가 망막색소상피파열과 유의한 연관관계를 보였다(OR=20.3, $p=0.007$).

PCV는 typical CNV나 RAP에 비하여 망막색소상피파열의 빈도가 적은 것으로 여러 연구에서 보고되고 있으며 이는 PCV 환자에서의 안내주사 치료가 결절로부터의 누출은 감소시키나 결절 자체의 폐쇄에는 제한적인 효과를 가지며 따라서 결절이 위축되며 발생하는 장력이 망막색소상피파열을 유발하기에는 충분치 않을 것이라고 설명된다.^{5,20} 본 연구에서 각 진단별 파열의 빈도를 살펴보았을 때 typical CNV의 21.7%, RAP의 33.3%, PCV의 3.8%로 앞선 연구들에서와 같이 PCV에서 낮은 빈도로 파열이 발생하였으나 통계학적 유의성은 보이지 않았다($p=0.114$).

PED 종류의 경우 Cho et al⁵의 연구에서는 섬유혈관색소상피박리가 장액색소상피박리나 출혈색소상피박리보다 파열의 위험도가 높은 것으로 보고하였으며 이를 색소상피박리 내부 공간을 채우고 있는 신생혈관의 부피가 크기 때문에 그만큼 신생혈관이 수축하며 발생하는 장력이 세지기 때문일 것이라고 기술하였다.¹⁷ 본 연구에서 파열군의 55.6%가 섬유혈관색소상피박리였으며 파열이 일어나지 않은 군의 34.8%가 섬유혈관색소상피박리로 파열군에서 섬유혈관색소상피박리의 빈도가 높았으나 통계적 유의성을 띄지는 않았다.

중심와밑맥락막두께의 경우 파열군이 파열이 일어나지 않은 군에 비하여 유의하게 얇게 측정되었다. 본 연구에서 중심와밑맥락막두께가 파열군에서 유의하게 얇았던 것은

비록 typical CNV, RAP, PCV 진단의 빈도가 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 있지는 않았으나 파열이 일어나지 않은 군에 파열이 일어난 군에 비하여 상대적으로 PCV가 조금 더 많이 포함되어 있기 때문이라고 생각해볼 수 있다. 중심와밑맥락막두께와 망막색소상피파열과의 연관성에 대한 연구는 많지 않다. RAP 환자를 대상으로 한 Cho et al²¹의 연구에서는 얇은 맥락막두께가 망막색소상피파열과 연관성이 있는 인자로 분석되었다. 얇은 중심와밑맥락막두께가 RAP에 국한하여 특징적으로 보이는 망막색소상피파열의 위험인자인지 알아보기 위해 진단별로 나누어 파열군과 파열이 일어나지 않은 군 사이에 중심와밑맥락막두께를 비교해보았다(Table 6). RAP만을 대상으로 분석하였을 때 총 9안 중 3안에서 파열이 있었고 파열군의 맥락막두께는 102.67 \pm 59.79 μm , 파열이 일어나지 않은 군의 맥락막두께는 165.67 \pm 50.69 μm 로 파열군에서 맥락막두께가 얇았지만 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.282$). typical CNV를 대상으로 분석하였을 때 총 23안 중 5안에서 파열이 있었고 파열군의 맥락막두께는 132.40 \pm 42.58 μm , 파열이 일어나지 않은 군의 맥락막두께는 214.0 \pm 65.70 μm 로 파열군에서 통계적으로 유의하게 맥락막두께가 얇았다($p=0.012$). PCV의 경우 총 23안 중 1안만 파열이 있었으며 파열군의 맥락막두께는 310.0 μm , 파열이 일어나지 않은 군의 맥락막두께는 279.23 \pm 113.64 μm 로 측정되었다($p=0.783$). 진단별로 나누어 맥락막의 두께를 분석하였을 때 typical CNV군만이 통계적으로 유의하게 파열군의 맥락막의 두께가 얇았으며 이는 얇은 맥락막의 두께가 망막색소상피파열의 위험인자로 작용하는 것이 RAP에 국한된 특징만이 아님을 유추해볼 수 있도록 해준다. 맥락막의 두께와 안구관류압 사이에는 연관관계가 있는 것으로 알려져 있으며 맥락막이 얇을수록 안구관류압이 낮아진다는 여러 보고들이 있다.^{22,23} 이를 통하여 얇은 맥락막두께는 맥락막 혈류부전

Table 6. SFCT according to diagnosis

SFCT (μm)	RPE tear (n = 9)	No RPE tear (n = 46)	p-value*
Typical CNV	132.40 \pm 42.58 (5)	214.0 \pm 65.70 (18)	0.012
RAP	102.67 \pm 59.79 (3)	165.67 \pm 50.69 (6)	0.282
PCV	310.00 (1)	279.23 \pm 113.64 (22)	0.783

Values are presented as mean \pm standard error of mean (number). SFCT = subfoveal choroidal thickness; RPE = retinal pigment epithelium; CNV = choroidal neovascularization; RAP = retinal angiomatous proliferation; PCV = polypoidal choroidal vasculopathy. *Statistically significant differences (p -value < 0.05) in Mann Whitney U-test.

과 연관이 있을 수 있음을 유추해볼 수 있다. 또한 만성적인 저산소 상태는 망막색소상피의 세포외 기질과 망막색소상피 사이 밀착연접에 영향을 미침이 연구된 바 있다.²⁴ 결국 얇은 맥락막의 두께와 연관된 맥락막의 혈류부전으로 야기된 만성적인 저산소증 상태가 망막색소상피세포 사이 밀착연접에 영향을 미쳐 결국 CNV가 수축하며 발생하는 장력에 망막색소상피층이 견디는 힘이 취약해지는 요인으로 작용할 것으로 유추해 볼 수 있으나 맥락막의 두께가 망막색소상피파열과 연관되는 기전에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 본 연구의 경우 대상 환자의 수가 적기 때문에 추후 각 진단별로 조금 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Moroz et al²⁵은 유리체강내 베바시주맙 주입술 후 발생한 망막색소상피파열에서의 OCT 소견에 대하여 기술하였으며, 망막색소상피박리가 있는 환자의 OCT에서 튼튼 모양의 망막색소상피층이 관찰되거나 망막색소상피층 내에 작은 균열이 있는 경우 망막색소상피파열의 위험성이 증가하는 것으로 보고하였다. Chiang et al¹은 FAG에서 관찰되는 넓은 직경의 PED를 그 위험인자로 보았으며 Chan et al²⁶은 CNV/PED 면적의 비율이 작을수록 CNV가 PED 아래쪽에서 이동할 수 있는 더 많은 공간을 가지게 되어 파열의 위험이 높아진다고 보고하였다. 본 연구에서 파열군은 파열이 일어나지 않은 군에 비하여 FAG로 측정된 CNV와 PED의 면적이 유의하게 넓었다. 또한 CNV/PED 면적의 비율은 Chan et al²⁶의 연구와 달리 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았으며 파열이 일어나지 않은 군에서 16%, 파열군에서 17%로 Chan et al²⁶의 연구에 비하여(67.6% vs 27.9%) 그 비율이 작게 측정되었다. Chan et al²⁶의 연구에서 PED의 면적은 파열군에서 유의한 차이로 넓었으나 CNV의 면적은 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았기 때문에 CNV/PED ratio의 비율이 파열군에서 작은 것은 단순히 PED의 면적이 파열군에서 크게 측정된 결과라고 볼 수도 있다. 본 연구에서 파열군은 파열이 일어나지 않은 군에 비하여 CNV의 면적이 유의하게 넓었으며 이는 CNV의 크기가 클수록 치료 후 신생혈관이 수축하며 발생하는 장력이 세지기 때문일 것으로 추측해볼 수 있다.

마지막으로 본 연구에서는 파열군과 파열이 일어나지 않은 군에서 망막하액과 망막내액이 관찰되는 빈도를 조사하였다. 망막하액의 빈도는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었지만 망막내액 유무는 두 군 사이에 유의한 차이를 보였다. 본 연구와 다르게 Chiang et al¹의 연구에서는 파열군이 파열되지 않은 군에 비하여 망막하액이 유의하게 높은 비율로 발견되었으며 망막내액의 빈도는 두 군 사이에 유의한

차이가 없었다. 이러한 차이는 망막색소상피박리의 높이를 400 μm 이상으로 제한한 본 연구와 다르게 Chiang et al¹의 연구에서는 망막색소상피파열이 일어난 군의 평균 PED 높이는 394 μm , 파열이 일어나지 않은 군의 평균 PED 높이는 149 μm 로써 PED의 높이가 망막하액의 발생에 영향을 미쳤기 때문일 것이라고 유추해볼 수 있다. 한편 이전의 여러 연구들에서 망막내액이 있는 경우는 망막하액이나 망막색소상피박리가 있는 경우에 비해 시력예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 여러 연구에서 망막내액과 나쁜 시력의 상관관계는 치료의 종류와 관계없이 전체 경과 관찰 기간에 걸쳐 나타난다.²⁷⁻²⁹ 진단 당시 망막의 낭포성 변화가 발견되었다는 것은 이미 양극세포 신경섬유의 신장과 파괴, 물리세포의 손상이 있으며 조금 더 공격적인 형태의 맥락막신생혈관이 있기 때문이라고 유추해볼 수 있다. 맥락막신생혈관은 부르크막을 뚫고 망막색소상피아래나 망막아래 공간으로 자라 들어간다. 망막내액은 혈관의 누출을 동반한 이러한 섬유혈관성 성장이 그 위쪽의 망막색소상피장벽 및 시세포의 타원체구역(ellipsoid zone)을 관통하였다는 것을 의미한다.³⁰ 그러므로 이때 발생하는 망막색소상피의 균열 그리고 망막내액으로 나타나는 질병의 활성도가 망막색소상피파열과 연관이 있을 것이라고 유추해볼 수 있다.

요약하면 본 연구에서 파열군과 파열이 일어나지 않은 군 사이에 의미있는 차이를 보였던 인자는 중심와밑맥락막 두께, CNV의 면적, PED의 면적, 망막내액이었으며 다변수로 지스틱 회귀분석을 시행하였을 때 망막내액만이 망막색소상피파열과 연관성을 보였다. 두 군 사이 차이를 보였던 인자 중 CNV의 면적, PED의 면적, 망막내액은 환자가 본래 가지고 있던 소인이라기보다는 질병의 활성도를 반영한다고 생각할 수 있다. 또한 본 연구에서 중심와밑맥락막 두께가 파열군에서 유의하게 얇았으며 특히 typical CNV군에서 파열군과 파열이 일어나지 않은 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 초진시 얇은 맥락막의 두께가 환자가 황반변성이 발병하기 이전부터 가지고 있던 소인인지 초진 당시 이미 황반변성이 오랜 기간 진행되어 나타난 결과인지 추측하기 어려우나 본 연구 결과를 통해 맥락막의 두께가 망막색소상피파열에 관여하는 인자가 될 수 있을 것으로 유추해볼 수 있으며 추후 황반변성 치료 이전부터 경과 관찰이 가능했던 환자를 대상으로 장기간 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점으로는 망막색소상피파열이 망막색소상피박리 이전에 기저에 이미 파열이 일어났만한 소인을 가지고 있을 것이라는 가정하에 PED가 높은 환자만을 대상으로 하여 연구를 진행하였기 때문에 파열군의 수가 9인

으로 적었다는 점을 들 수 있다. 또한 본 연구는 3 loading dose를 모두 완료하고 경과 관찰 기간이 1년 이상인 환자를 대상으로 조사한 후향적 연구로써 치료 중 망막색소상피파열이 일어나 3 loading dose를 모두 완료하지 못했거나 경과 관찰 중 누락된 환자의 경우 연구에서 배제되었을 가능성이 있다는 제한점이 있다. 마지막으로 후향적 연구로써 항혈관내피성장인자를 통제된 상태에서 연구가 진행되지 못하여 약제가 세 종류 모두 포함되었으며 치료 도중 약제의 전환이 이루어진 환자가 포함되었다는 점 역시 본 연구의 제한점으로 들 수 있다. 추후 한 가지 약제만으로 치료를 시행한 환자군을 대상으로 각 약제가 유발하는 망막색소상피파열의 위험성을 비교해 보는 것 역시 의미있는 연구가 될 수 있을 것이라 생각된다.

황반변성 환자의 초진 진료시 망막색소상피박리가 400 μm 이상으로 높을 때 망막의사는 치료 과정 중 망막색소상피파열의 위험성에 직면하게 된다. 이때 망막내액의 존재는 파열의 가능성을 가늠하는 데에 도움이 될 것이며 환자에게 파열의 위험성에 대하여 주지시키고 조심스럽게 치료를 진행해 나가는 데에 도움을 줄 수 있을 것이라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Chiang A, Chang LK, Yu F, Sarraf D. Predictors of anti-VEGF-associated retinal pigment epithelial tear using FA and OCT analysis. *Retina* 2008;28:1265-9.
- 2) Chan CK, Abraham P, Meyer CH, et al. Optical coherence tomography-measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *Retina* 2010;30:203-11.
- 3) Sarraf D, Chan C, Rahimy E, Abraham P. Prospective evaluation of the incidence and risk factors for the development of RPE tears after high- and low-dose ranibizumab therapy. *Retina* 2013;33:1551-7.
- 4) Vazquez-Alfageme C, Nicholson L, Hamilton RD, Patel PJ. Incidence and long-term visual acuity outcomes of retinal pigment epithelium tears after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2019;39:664-9.
- 5) Cho HJ, Kim HS, Yoo SG, et al. Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2016;36:1851-9.
- 6) Kim M, Chae JB. Clinical manifestation of retinal pigment epithelial tear after treatment of age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:1540-5.
- 7) 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.
- 8) Casswell AG, Kohen D, Bird AC. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. *Br J Ophthalmol* 1985;69:397-403.
- 9) Gass JD. Retinal pigment epithelial rip during krypton red laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol* 1984;98:700-6.
- 10) Gelissen F, Inhoffen W, Partsch M, et al. Retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2001;131:518-20.
- 11) Chang LK, Sarraf D. Tears of the retinal pigment epithelium: an old problem in a new era. *Retina* 2007;27:523-34.
- 12) Chuang EL, Bird AC. Bilaterality of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1988;72:918-20.
- 13) Schoepner G, Chuang EL, Bird AC. The risk of fellow eye visual loss with unilateral retinal pigment epithelial tears. *Am J Ophthalmol* 1989;108:683-5.
- 14) Heimes B, Farecki ML Jr, Bartels S, et al. Retinal pigment epithelial tear and anti-vascular endothelial growth factor therapy in exudative age-related macular degeneration: clinical course and long-term prognosis. *Retina* 2016;36:868-74.
- 15) Gass JD. Pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1984;68:513-9.
- 16) Lafaut BA, Aisenbrey S, Vanden Broecke C, et al. Clinicopathological correlation of retinal pigment epithelial tears in exudative age related macular degeneration: pretear, tear, and scarred tear. *Br J Ophthalmol* 2001;85:454-60.
- 17) Clemens CR, Bastian N, Alten F, et al. Prediction of retinal pigment epithelial tear in serous vascularized pigment epithelium detachment. *Acta Ophthalmol* 2014;92:e50-6.
- 18) Leitritz M, Gelissen F, Inhoffen W, et al. Can the risk of retinal pigment epithelium tears after bevacizumab treatment be predicted? An optical coherence tomography study. *Eye (Lond)* 2008;22:1504-7.
- 19) Choae WS, Park JH, Lee WS, et al. Risk factors for retinal pigment epithelium tears after anti-VEGF agent injection in age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:1546-53.
- 20) Shin JY, Choi M, Chung B, Byeon SH. Pigment epithelial tears after ranibizumab injection in polypoidal choroidal vasculopathy and typical age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:2151-60.
- 21) Cho HJ, Kim HS, Yoo SG, et al. Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab treatment for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol* 2015;160:1000-5.e2.
- 22) Rishi P, Rishi E, Mathur G, Raval V. Ocular perfusion pressure and choroidal thickness in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy, wet-age-related macular degeneration, and normals. *Eye (Lond)* 2013;27:1038-43.
- 23) Yun C, Han JY, Cho S, et al. Ocular perfusion pressure and choroidal thickness in central serous chorioretinopathy and pigment epitheliopathy. *Retina* 2019;39:143-9.
- 24) Mousa SA, Lorelli W, Campochiaro PA. Role of hypoxia and extracellular matrix-integrin binding in the modulation of angiogenic growth factors secretion by retinal pigmented epithelial cells. *J Cell Biochem* 1999;74:135-43.
- 25) Moroz I, Moisseiev J, Alhalel A. Optical coherence tomography predictors of retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40:570-5.
- 26) Chan CK, Meyer CH, Gross JG, et al. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:541-51.
- 27) Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, et al. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration

treatments trials. *Ophthalmology* 2013;120:1860-70.

28) Sharma S, Toth CA, Daniel E, et al. Macular morphology and visual acuity in the second year of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016;123:865-75.

29) Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, et al. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads

to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122:822-32.

30) Hayashi H, Yamashiro K, Tsujikawa A, et al. Association between foveal photoreceptor integrity and visual outcome in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;148:83-9.e1.

= 국문초록 =

높은 망막색소상피박리를 동반한 삼출성 황반변성에서 안내주사 후 망막색소상피파열의 예측인자

목적: 망막색소상피박리의 높이가 400 μm 이상인 삼출성 노인황반변성 환자에서 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술 후 일어나는 망막색소상피파열에 관여하는 인자에 대하여 조사하고자 하였다.

대상과 방법: 2013년 1월부터 2017년 12월까지 본원에서 삼출성 노인황반변성을 진단받고 첫 치료로 유리체강내 항혈관내피성장인자 3회 loading dose를 시행하고 1년 이상 경과 관찰이 가능했던 환자 중 망막색소상피박리의 최대 높이가 400 μm 이상인 55명 55안의 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

결과: 총 55안 중 9안(16.4%)에서 망막색소상피파열이 발생하였다. 맥락막신생혈관의 넓이와 망막색소상피박리의 넓이는 모두 파열군이 파열이 일어나지 않은 군보다 크게 측정되었다($p=0.004$, $p=0.029$). 초진시 망막내액이 관찰되는 빈도는 파열군이 89%, 파열이 일어나지 않은 군이 28%로 파열군이 높았으며($p=0.001$), 중심와밑맥락막두께는 파열군에서 유의하게 얇게 측정되었다($p=0.003$). 나이, 성별, 편위성, 기저 질환 여부, 초기시력, 진단, 망막색소상피박리의 종류, 망막하액의 빈도는 두 군 사이에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 다변수 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 망막내액의 유무가 망막색소상피파열과 연관관계가 있는 것으로 분석되었다 (odds ratio=20.3, $p=0.007$).

결론: 망막내액의 존재 유무가 삼출성 황반변성에서 안내주사 후 발생하는 망막색소상피파열과 연관성을 보였다.
(대한안과학회지 2020;61(7):755-764)

양희정 / Hee Jung Yang
 새빛안과병원
 Saevit Eye Hospital

