

망막질환에서 항혈관내피성장인자의 유리체강 내 주사효과

김민 | 연세대학교 의과대학 안과학교실

Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal diseases

Min Kim, MD

Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a protein secreted by cells to stimulate angiogenesis, a complex biological phenomenon essential for the development of new blood vessels. Aberrant angiogenesis has been implicated in various retinal diseases such as age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, and retinal vein occlusion. Ever since the concept of angiogenesis was first introduced by Judah Folkman, and its crucial role in the pathophysiology of retinal diseases was elucidated by many scientists, much effort focused on identifying treatments has led to the development of anti-VEGF agents, which have become a critical component in the treatment of various retinal diseases associated with pathological angiogenesis. The application of various anti-VEGF agents has achieved not only the resolution of pathological lesions associated with aberrant angiogenesis, but also an improvement of visual acuity unattainable with conventional treatment modalities. Despite these major accomplishments with the use of anti-VEGF agents, there are still issues remaining to be addressed, such as how to treat non-responders to anti-VEGF agents, the need for repeated injections, and the economic burden on patients. This review highlights the outcomes from major clinical trials investigating the efficacy and safety of various anti-VEGF agents that are currently available and how they can be utilized in the daily clinical setting.

Key Words: Vascular endothelial growth factor; Anti-vascular endothelial growth factor; Retinal diseases; Ranibizumab; Bevacizumab

서론

1971년 미국의 한 외과의사이자 과학자였던 Judah Folkman은 당시에 학계에서는 매우 생소하고 또한 논란이

많았던 신생혈관생성을 통한 종양의 성장 및 진행의 개념을 New England Journal of Medicine에 처음으로 소개하였다 [1]. 당시 학계에서 수많은 비판에도 불구하고 그의 연구는 마침내 빛을 발하여 종양의 생성뿐만이 아니라 다른 여러 질환에서도 신생혈관형성이 질환의 병태생리에서 핵심적인 역할을 한다는 것을 증명하였으며 이 학설은 이후 여러 실험적 증명을 통하여 더욱 발전하게 되었다. 그의 초기실험에서 이러한 신생혈관생성을 유발하는 인자를 tumor angiogenesis factor (TAF)라고 명명하였고 이후 TAF가 안과적 질환에서의 신생혈관형성에도 중요한 역할을 할 것으로 예상하였

Received: April 30, 2014 Accepted: May 14, 2014

Corresponding author: Min Kim
E-mail: minkim76@yuhs.ac

© Korean Medical Association

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.

다. 이후 1980년대에 Folkman의 후속 연구들에서 신생혈관형성에 관여하는 여러 인자들을 규명하게 되는데 1989년에 Science에 Napoleone Ferrara가 이를 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)라고 처음으로 명명하고 규명하였으며[2], 이후 이에 작용하는 항체를 개발하여 신생혈관억제를 통한 종양의 생성억제를 처음으로 보고하였다. 이러한 VEGF에 작용하는 항체는 VEGF를 통한 신생혈관형성에 기반한 종양의 성장뿐만이 아니라 신생혈관형성이 동반되어 실명을 유발하는 안과적 질환으로부터 수많은 환자들을 구하였고, Folkman의 연구 이후에 여러 가지 종류의 anti-VEGF가 지속적으로 연구개발되고 있다.

혈관내피성장인자를 통한 신생혈관생성과 망막질환

정상발달 과정에서 형성된 신생혈관은 산소와 영양분을 공급하고 대사과정에서 발생한 노폐물을 제거하는 등의 중요한 역할을 하게 된다. 망막질환에서 어떠한 특정인자가 신생혈관형성에 관여할 것이라는 것은 1956년에 처음으로 그 가설이 제기되었고[3], 이후 1994년에 저산소증에 빠진 망막에서 VEGF가 증가한다는 것이 실험적으로 입증되었다[4,5].

신생혈관생성(angiogenesis)에는 VEGF 외에도FGF(fibroblast growth factor), PDGF(platelet-derived growth factor), PEDF(pigment epithelial-derived factor), integrin, angiopoietins 등 여러 가지 인자들이 작용하게 되는데 이중 VEGF가 핵심적인 역할을 하게 된다. VEGF는 정상적인 발달과정에서의 신생혈관생성뿐만이 아니라 병적 상태에서 발달하게 되는 신생혈관생성에도 중요한 역할을 하게 되는데 특히 습성 연령관련황반변성, 당뇨망막병증, 망막정맥폐쇄의 황반부종, 근시성황반변성, 미숙아망막증 등에서 매우 밀접한 상관성이 입증되었다. VEGF의 주 작용은 크게 두 가지로 볼 수 있는데, 혈관내피세포 증식을 통한 신생혈관생성과 혈관투과성의 증가가 주 작용기전이다. VEGF family의 여러 VEGF군 중 가장 중요한 VEGF-A는 alternate post-translational exon splicing을

통해서 여러 가지 형태의 isoform으로 존재하게 되는데 이중 VEGF165 isoform이 병적신생혈관형성에 가장 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(하지만 이후 다른 형태의 isoform을 억제 하는 것이 정상적인 신생혈관형성에는 큰 영향이 없는 것으로 보고되었다). 이후 VEGF에 직접적으로 길항작용을 하는 인자를 주입 시 망막에서 신생혈관형성을 억제할 수 있다는 연구결과들이 보고 되면서 병적신생혈관형성을 동반한 망막질환에서도 VEGF의 중요성이 입증되었다[6-8]. VEGF는 2가지 형태의 tyrosine kinase수용체인 VEGFR-1과 VEGFR-2를 통하여서 작용하게 되는데 이중 VEGFR-1은 decoy receptor 역할을 하고 VEGFR-2가 신생혈관형성에서 가장 중요한 역할을 하게 된다[9].

항혈관내피성장인자의 종류

1. 베바시주맙

암치료에 가장 먼저 사용된 anti-VEGF는 베바시주맙(bevacizumab; Avastin, Genentech, San Francisco, CA, USA)으로 1상 임상시험에서 사용된 이후 마침내 2004년도에 미국 식약청의 허가를 받고 대장암치료에 처음으로 사용되기 시작하였다[10]. 베바시주맙은 VEGF-A의 모든 isoform과 결합하는 재조합 인간화 단일클론 항체(humanized monoclonal antibody)로 전이성 대장암과 직장암의 치료에 미국 식약청에서 승인된 이후 안과 영역에서도 처음으로 사용되기 시작하였으며, 삼출성 연령관련황반변성에서 동반된 맥락막신생혈관에서 신생혈관 형성과 혈관투과성을 감소시킴으로서 치료에 효과가 있다는 것이 처음으로 보고되었다[11]. 당시에는 베바시주맙의 정맥주사를 통한 치료 효과를 보고하였으며 이후에는 Rosenfeld 등[12]이 습성황반변성 환자에서 베바시주맙을 안구의 유리체강 내로 주입하여서 처음으로 사용하게 되었다. 이후 수많은 후향적 연구들에서 다양한 용량의(1.0-2.5 mg) 베바시주맙을 이용하여서 습성황반변성치료에서 시력호전효과를 보고하였으며 당뇨황반부종이나 망막혈관폐쇄에서도 유리체강 내 베바시주맙 주사를 통한 황반부종의 호전과 시력상승이 보고됨에 따라 이후 전세계

적으로 널리 사용되기 시작했다. 초기에는 베바시주맵이 full length anti-VEGF antibody로서 상대적으로 큰 분자량(149 kDA) 때문에 효과적으로 망막을 투과하지 못할 것으로 예상하였으나 예상과 달리 망막에서의 베바시주맵의 투과성에는 문제가 없는 것으로 밝혀졌다[13].

2. 페갑타닙

페갑타닙(pegaptanib; Macugen, Eyetech, New York, NY, USA)은 유리체강 내 주사목적으로 개발되어 허가된 최초의 anti-VEGF 약제로서 VEGF의 여러 isoform 중에서 VEGF165에 선택적으로 작용하는 RNA aptamer로서 습성 황반변성의 진행을 억제하여 시력의 손실을 억제한다는 것이 2004년에 New England Journal of Medicine에 처음으로 보고되었다[14]. 하지만 페갑타닙은 습성황반변성환자에서 시력호전은 크지 않고 단지 추가적인 시력악화를 방지하고 시력안정화에만 그 효과가 국한됨에 따라 현재에는 거의 사용되지 않고 있다.

3. 라니비주맵

베바시주맵이 초기에는 망막과 맥락막조직을 통한 투과가 효율적으로 이루어 지지 않을 것으로 예상하였기 때문에 제약회사에서 베바시주맵의 변형된 형태의 새로운 물질 개발에 착수하여서 개발된 약제가 라니비주맵(ranibizumab; Lucentis, Genentech, San Francisco, CA, USA)이다. 라니비주맵은 VEGF에 대한 인간화 단일 클론항체로 항원결합분절(humanized IgG1 kappa recombinant monoclonal antibody fragment)로만 구성되어있으며 VEGF-A에 대한 결합력(binding affinity)이 더욱 증가된 특징을 가지고 있다. 라니비주맵은 VEGF-A의 모든 isoform에 결합하여서 활성을 억제시키며 베바시주맵보다 3배 이상 작은 분자량으로 이론적으로 망막색소상피층을 보다 더 잘 통과할 것으로 기대되었으며 반감기는 약 2-4일로 전신적으로 빨리 신체 내에서 제거되며 보다 향상된 안정성을 가진 것으로 알려져 있다.

4. 애플리버셉트

애플리버셉트(aflibercept; Eyelea, Regeneron, Tarry-

town, NY, USA)는 합성단백질(soluble fusion protein)로서 VEGF 수용체 1과 2의 세포 외 부위와 IgG1의 Fc portion이 결합된 형태로 존재하는 소위 VEGF trap으로서 VEGF에 대한 decoy receptor로 작용함으로써 VEGF의 생물학적 작용을 억제하게 된다[15]. 애플리버셉트는 라니비주맵보다 약 200배 이상 높은 VEGF에 대한 결합력을 가지고 있으며 망막의 모든 층을 통과하여 흡수될 수 있다[16]. 또한, VEGF-A의 작용만 억제하는 베바시주맵, 라니비주맵과는 달리 VEGF-A뿐만 아니라 VEGF-B와 placental growth factor와도 결합하여 작용을 억제하게 된다.

망막질환에서의 항혈관내피성장인자의 치료효과

1. 삼출성 연령관련황반변성

연령관련황반변성(age related macular degeneration: AMD)은 노인인구에서 실명을 유발하는 가장 중요한 원인 중 하나이다. 연령관련황반변성은 크게 건성과 습성(삼출성)으로 구분하게 되는데 이중 습성의 경우 맥락막에서 신생혈관이 형성되어 망막색소상피층 하부로 자라들어 오거나 망막색소상피층으로 증식하여 조직화된 혈관계로 발달하게 되고 섬유조직이 증식하게 되는데 이때 자라들어온 신생혈관에서 불완전한 내피세포의 장벽기능으로 인하여 망막층 및 망막색소상피층에서 누출이 발생하여 단백질 및 지방삼출물들이 축적되어 망막세포 조직을 파괴하고 시력손상을 유발하게 된다. 습성연령관련황반변성에서 베바시주맵을 유리체강 내로 주사하여서 황반변성의 호전과 시력상승이 처음으로 보고된 이후[12], 베바시주맵이 전세계적으로 널리 사용되기 시작하였다. 이후 안구 내 주사목적으로 라니비주맵이 개발되면서 라니비주맵의 습성황반변성에서의 효과는 2개의 대표적인 임상시험에서 입증되었다. The Minimally Classic/Occlud Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (MARINA)과

[17] the Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (ANCHOR)은[18] 대규모의 무작위, 이중맹검, 다기관, 대조군 3상 임상연구로서 습성황반변성에 동반된 모든 형태의 맥락막신생혈관에서 2년 동안 매달 라니비주맵 유리체강 내 주사치료를 받을 시 의미 있는 시력호전이 있다는 것을 처음으로 입증하였다. ANCHOR 연구에서는 2년째 치료군에서 평균 10.7글자의 시력호전이 있었으며 MARINA 연구에서는 2년째 평균 6.6 글자의 시력호전이 있었다.

습성황반변성의 치료에 가장먼저 사용된 약물인 베바시주맵은 초기에는 정맥주사를 통해 습성황반변성의 치료에 이용되기 시작하였으나[11], 전신투여 시 약제와 연관된 고혈압 및 혈전 색전 등의 부작용이 발생할 수 있는 위험이 있다. 이후 Rosenfeld 등[12]이 베바시주맵을 처음으로 안구의 유리체강 내로 주입하여 사용하기 시작하였으며 그 효과를 보고하였다. 이후 많은 연구들에서 베바시주맵의 유리체강 내 주사를 통한 황반변성 치료에서 의미 있는 시력호전 및 황반변성의 호전이 보고되었고, 약 1,200명의 환자를 대상으로 시행한 베바시주맵과 라니비주맵의 효과와 안정성을 비교한 대규모 무작위 다기관 임상연구인 Comparison of ARMD Treatments Trial (CATT)에서는 두 약제가 비슷한 효과를 가진 것으로 발표되었다[19]. 따라서, 2006년에 라니비주맵이 미국 식약청의 허가를 받았음에도 불구하고 베바시주맵의 훨씬 더 저렴한 비용과 대등한 치료효과 때문에 현재까지는 베바시주맵이 가장 널리 사용되는 약제이다. 다만, 베바시주맵의 경우 전이성 대장암과 직장암의 치료용도로 미국 식약청의 승인을 받았지만 안구 내 주사치료용으로는 허가를 받지 않은 상태여서 현재는 off-label로 활발히 사용 중이다.

폐갑탄입의 경우 습성황반변성에서 안구 내 주사치료로 가장 처음 허가를 받은 anti-VEGF 약제로서 역사적인 의미를 가지고는 있지만 실제 임상시험 결과 습성황반변성환자에서 시력호전은 크지 않고 단지 추가적인 시력악화를 방지하고 시력안정화에만 그 효과가 국한되는 단점이 있다. 따라서 드물게 다른 약제와 함께 병합치료로 사용한다는 보고는 있지만 현재에는 국내에서는 사용되고 있지 않다.

애플리버셉트의 습성황반변성의 치료효과는 VIEW trials (VEGF Trap: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) 3상 임상연구에서 입증되었다. 애플리버셉트 2 mg 을 매 2개월마다 주사했을 때 라니비주맵을 매달 주사한 군과 비교 시 1 년째 시력호전의 정도와 효과 및 안정성이 비슷하였고[20], 이후 최근 발표된 2년째 연구결과에서도 역시 애플리버셉트와 라니비주맵의 효과가 비슷한것으로 보고되었다[21].

2. 삼출성 연령관련황반변성의 항혈관내피성장인자 치료에서 아직 해결해야 할 숙제들

1) 항 혈관내피성장인자 주사치료에 효과가 없는 경우

VEGF 수용체의 single nucleotide polymorphism에 따라 주사약제에 대한 반응이 다르다는 연구결과가 최근 보고되었고, 그 이전에는 유리체황반유착이 optical coherence tomography (OCT) 상에서 관찰되는 경우에 치료반응이 적기 때문에 이를 해결하기 위해서 유리체강 내 가스주입술을 통한 유리체황반유착 부위를 분리시킴으로써 이전 anti-VEGF 주사치료에 반응이 없었던 눈에서 성공적인 치료반응을 얻을 수 있었으며 이후 ocriplasmin이라는 효소주입을 통하여 이를 해결할 수 있음이 보고되었다[22-24]. 하지만, 주사치료에 대한 반응이 상대적으로 적거나 주사치료 횟수가 증가함에 따라 치료반응이 감소하는 환자군의 특성과 이에 대한 대체치료방법이 현재로서는 아직 완전히 해결되지 않았다. 다만, 최근 연구보고에 따르면 기존의 anti-VEGF agent인 0.5 mg 라니비주맵에 반응하지 않는 치료저항성을 가지고 있는 환자군에서 라니비주맵의 용량을 0.5 mg에서 2.0 mg로 증량하여 주사하였을 때 의미 있는 병변의 호전과 시력호전이 있음을 SAVE 연구에서 보고하였다[25]. 또한, 라니비주맵이나 베바시주맵 치료에 효과가 없는 군에서 치료약제를 애플리버셉트로 바꾸었을 때 의미 있는 병변의 호전과 시력호전이 있는 것으로 보고 되었다[26].

2) 얼마나 자주 주사해야 하는가?

인간에서의 안구 내 anti-VEGF agent의 약물역동학(pharmacokinetics)은 약제의 종류에 따라 다를 수 있으며 또한 개인의 안구 내 환경, 인공수정체 유무, 유리체절

제술 유무의 특성에 따라 매우 다를 수 있다. 습성황반변성의 치료에서 anti-VEGF 약제를 사용하여 시력호전을 볼 수 있게 된 후부터 가장 큰 관심과 이후 연구의 초점은 주사치료 회수를 줄이고, 약물의 효능지속 기간을 최대한 연장시킬 수 있는 방법을 찾고자 하였다. MARINA, ANCHOR 연구에서 보고한 결과는 2년 동안 매달 주사를 시행하였을 때 라니비주맵이 시력호전을 의미 있게 가져오는 것을 보고하였지만 주사치료의 회수가 많기 때문에 환자에게 경제적 부담 및 반복되는 치료에 따른 심리적 부담이 클 수 밖에 없다. 이러한 문제점을 해결하고자 이후의 PIER (A Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-mased, Sham Injection Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with neovascular AMD), EXCITE (Efficacy and Safety of Monthly versus Quaterly Ranibizumab Treatment in neovascular AMD) 연구에서는 초기 3개월 간은 한 달 간격으로 라니비주맵을 총 3회 유리체 내 주사한 후에는 3개월 간격으로 한번씩만 주사하는 방법을 시도하였지만 결과적으로 3개월 간격의 주사군에서는 제한적인 시력 호전을 보임에 따라 한 달 간격으로 지속적인 주사가 더 효과적임을 알 수 있었다[27,28]. PrONTO (Prospective OCT imaging of patients with neovascular AMD treated with intraocular ranibizumab) 연구에서는 OCT에 근거한 재치료 기준을 설정하여 라니비주맵의 효과를 평가한 연구로서 첫 3개월간 한 달 간격으로 0.5 mg 라니비주맵 주사를 시행한 후 이후부터는 1개월 간격으로 지속적으로 OCT 검사를 시행하며 경과관찰하면서 OCT 상 중심망막 두께가 100 이상 증가하거나, 5글자 이상의 시력감소를 동반한 망막하액의 증가, 새로 발생한 출혈, 새로 발생한 맥락막신생혈관, 혹은 주사 1개월 이후에도 지속적으로 남아있는 망막내층 혹은 망막하액이 관찰될 시에는 재주사를 시행한다는 기준에 따라 재주사를 개인의 상태에 따른 맞춤형 치료를 실시한 결과 1년 동안 평균 주사횟수가 5.6회만으로 매달 주사한 것과 비슷한 치료효과를 보고하였다[13]. 주사횟수를 줄이기 위한 노력으로 시행된 최근 연구 중 하나인 Treat and Extend protocol에 따르면 매월 주사치료 후 병변이 안정화된 이후부터는 추적관찰기간을 2

주 단위로 증가시킴으로서 주사치료 횟수와 병원방문 횟수를 줄이면서도 효과적인 치료성적을 얻을 수 있음을 보고하였다[29].

3) 어떤 약제가 가장 효과가 있는가?

약 1,200명의 환자를 대상으로 베바시주맵과 라니비주맵의 효능과 안정성을 비교한 대규모 무작위 다기관 임상연구인 CATT trial에서는 두 약제가 비슷한 효과를 가진 것으로 발표되었다. 애플리버셉트의 경우 2년간 주사치료를 받는다고 가정했을 때 이론적으로는 애플리버셉트가 약 5회 정도 적은 주사치료 횟수로써 라니비주맵과 동등한 치료효과를 볼 수 있었다[21].

3. 당뇨망막병증

당뇨황반부종은 주요 실명원인 중 하나로서 VEGF는 황반변성뿐만이 아니라 당뇨망막병증과 당뇨황반부종의 병태생리에서도 매우 중요한 역할을 한다. 당뇨망막병증으로 인한 망막허혈로 인해 망막조직에서 VEGF를 분비하게 되어 망막혈관에서의 누출이 증가함에 따라 황반부종이 발생하게 되며 안구 내에서 증가된 VEGF의 농도는 당뇨황반부종의 심한 정도와 망막혈관의 누출의 정도와 상관성이 있다. 베바시주맵, 라니비주맵, 애플리버셉트 등 모든 Anti-VEGF 제제는 당뇨황반부종의 치료에 있어서 모두 효과가 있는 것으로 밝혀졌다.

RESOLVE (Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema) 연구에서는 sham 치료를 받은 군과 비교했을 때 반복적인 라니비주맵 주사를 받은 군에서 1년 후 평균 7.8글자의 시력호전이 있었던 반면 sham 치료군에서는 0.1글자의 시력감소가 있어서 당뇨황반부종의 치료에 있어서 라니비주맵 주사제의 뚜렷한 치료효과가 입증되었다[25]. 또한 RESTORE (Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema) 연구에서는 고식적인 레이저 치료보다 라니비주맵 주사치료를 통한 시력호전의 효과가 더 우수하다는 것이 확인되었다[30,31]. 미국에서 결성되어진 당뇨망막병증연구네트워크(DRCR net, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network)에서 시행한 다기

관 무작위 연구에 따르면 라니비주맙 유리체강 내 주사, 유리체강 내 트리암시놀론 주사, 국소레이저치료, 그리고 주사치료와 국소레이저치료 두 가지의 병합요법의 치료효과를 비교 시 2년 동안 라니비주맙 주사를 매달 반복적으로 시행 받은 군에서 시력호전이 가장 크다는 것을 알게 되었다[32]. 이후 RISE 및 RIDE (Ranibizumab Injection in Subjects with Clinically Significant Diabetic Macular Edema) 연구에서도 라니비주맙의 효과가 입증되었지만 상당수의 환자에서는 당뇨황반부종의 호전에도 불구하고 시력호전이 없이 지속적인 시력저하가 있는 것이 밝혀졌으며 이는 당뇨황반부종으로 인하여 이미 손상이 온 망막조직으로 인한 것으로 생각된다[33].

베바시주맙 주사의 경우도 여러 연구에서 효능이 보고되었는데 BOLT (The Bevacizumab or Laser Therapy) 연구에 따르면 베바시주맙을 6주 간격으로 첫 3회 주사치료를 받은 후 6주 간격으로 경과관찰하며 재치료기준에 부합 시 재주사료를 받은 군과 4개월 간격으로 레이저치료를 시행받은 환자군을 비교했을 때 베바시주맙 주사 치료군에서는 1년째 평균 8.6글자의 시력호전이 있었던 반면 레이저치료군에서는 0.5글자의 시력감소가 있어서 역시 당뇨황반부종의 치료에 베바시주맙 주사가 효과가 있음이 입증됨에 따라 anti-VEGF의 치료가 당뇨황반부종의 치료에 있어서 기존의 고식적인 레이저치료와 유리체강 내 트리암시놀론 주사를 대체하는 새로운 치료방법으로서 패러다임을 설정하게 되었다[34].

애플리버셉트 역시 당뇨황반부종에서 효과가 있음이 DAVINCI (Diabetic Macular Edema and VEGF Trap-Eye: Investigation of Clinical Impact) 연구에서 밝혀졌다. 고식적인 레이저치료를 시행받은 군과 애플리버셉트 치료를 받은 군을 비교했을 때 1년째 애플리버셉트치료군에서는 약 9.7-12글자의 호전이 있었던 반면 레이저치료만 받은 군에서는 1.3글자의 시력감소가 있었다[35].

위 연구결과들을 종합해보면 지난 30년간 당뇨황반부종의 주치료로 사용되어진 국소레이저 치료와 비교했을 때 anti-VEGF의 반복적인 유리체강 내 주사치료가 평균 6.1-10.6 글자 정도의 시력호전이 있는 반면 레이저 치료군에서는 약

1.4-5.9글자의 시력호전이 있었고 레이저 치료를 받는 군에서는 상대적으로 시력악화의 가능성이 더 높기때문에 anti-VEGF 치료가 레이저 치료에 비해 더 우수함을 알 수 있다 [36]. 하지만 위 연구결과에서 보고한 바와 같이 당뇨황반부종에서 anti-VEGF의 우수한 치료효과에도 불구하고 여러 가지 현실적인 국내 여건 상 현재 국내에서 아직까지는 당뇨황반부종의 치료에 있어서 어떠한 anti-VEGF 주사제제도 보험적용을 받지 못하고 있는 실정이기 때문에 상당수의 환자에서는 상대적으로 저렴한 베바시주맙을 off-label 로 사용하고 있는 실정이다.

4. 망막정맥폐쇄

망막정맥폐쇄는 실명을 유발하는 망막혈관질환 중 당뇨망막증에 이어 두 번째로 흔한 질환으로 최근 그 발병률이 더욱 증가하고 있는 추세이다. 망막정맥폐쇄로 인한 시력상실을 유발하는 주요 원인은 정맥폐쇄에 따른 황반부종인데 정맥폐쇄가 발생한 부위의 망막의 혈액순환장애로 인해 망막조직이 허혈상태에 빠져들게 되면서 안구 내 VEGF의 농도가 증가하게 되고 결과적으로 망막혈관의 투과도가 증가하게 되는것이 망막정맥폐쇄에서 발생하는 황반부종의 형성에 중요한 역할을 한다. 따라서, VEGF의 작용을 억제하는 것이 망막정맥폐쇄에서 발생한 황반부종의 치료에 효과가 있을 것으로 기대할 수 있다. 망막정맥폐쇄는 정맥폐쇄가 발생하는 부위에 따라 분지망막정맥폐쇄와 중심망막정맥폐쇄로 분류한다.

1) 분지망막정맥폐쇄

분지망막정맥폐쇄(BRVO, branch retinal vein occlusion)의 치료에서 라니비주맙 안구 내 주사치료 효과는 BRAVO (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema following BRVO) 연구를 통해서 처음으로 입증되었다. 이 연구에서 0.5 mg 라니비주맙 안구 내 주사를 시술받은 환자군에서 6개월 후 평균 18.3글자의 시력호전이 있었던 반면 대조군에서는 평균 7.3글자만의 시력호전이 있었다[37]. 베바시주맙 주사의 경우 소규모의 여러 후향적 연구에서 1.25 mg 베바시주맙이 망막정맥폐쇄에서 동반된 황반부종에 효과가 있음을 보고 하였다. 폐가타넵의 경우 이미 라니

비주맵과 베바시주맵이 치료에 이용되고 있는 상태에서 실질적으로 망막정맥폐쇄의 치료에 있어서는 국내에서는 사용되고 있지 않다. 가장 최근에 개발된 애플리버셉트는 분지망막정맥폐쇄에서의 효과를 본 대규모 연구는 아직 없지만 중심망막정맥폐쇄에서의 효과는 COPERNICUS와 GALILEO (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion) 연구를 통해 입증되었기 때문에 분지망막정맥폐쇄에서도 유사한 결과를 볼 수 있을 것으로 생각된다[38,39].

2) 중심망막정맥폐쇄

중심망막정맥폐쇄(CRVO, central retinal vein occlusion)에서도 마찬가지로 VEGF가 핵심적인 역할을 하기 때문에 anti-VEGF 치료제의 효과를 기대할 수 있다. CRUISE (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema after CRVO) 연구에서는 매달 라니비주맵 주사 치료를 받은군과 대조군을 비교했을 때 6개월후 치료군에서는 약 15글자의 시력상승이 있었던 반면 대조군에서는 0.8글자의 시력호전이 있었기 때문에 라니비주맵 안구내 주사치료의 뚜렷한 효과가 입증되었다[40]. 베바시주맵제재의 경우 대규모 임상연구가 부족한 상황이기도 하지만 후향적 연구에서 라니비주맵과 동등한 치료효과가 보고되었으며 안정성 및 부작용 측면에서도 유의한 차이가 없는 것으로 밝혀졌다. 애플리버셉트의 경우 COPERNICUS와 GALILEO 연구에서 다른 anti-VEGF 안구 내 주사치료와 마찬가지로 의미 있는 시력호전을 동반한 치료효과가 입증되었다[38,39].

약제의 급여인정기준

현재는 라니비주맵만이 유일하게 보험급여 인정이 되는 약제로서 급여기준은 습성연령관련황반변성에서 단안 혹은 양안 상관 없이 환자 1인당 10회까지 인정이 된다. 구체적 급여 심사기준은 50세 이상의 환자에서 황반하의 맥락막신생혈관을 가진 습성연령관련황반변성 혹은 결절 맥락막 혈관병증의 유무가 형광안저촬영과 OCT 소견 상에서 확인이

되는 경우에 급여인정이 된다. 하지만 이 조차도 3회 주사시술 후 치료의 효과 판정을 위한 형광안저촬영과 OCT 소견 상에서 치료 전 소견과 비교 시 뚜렷한 호전이 관찰되어야 이후 4회째 주사부터 급여인정이 되며 4회 이상 주사를 시행하는 경우 같은 눈에서는 별다른 서류 제출 없이 급여인정을 받을 수 있지만 같은 환자에서 치료안이 바뀌는 경우(즉, 반대쪽 눈에 습성황반변성 발생 시)에는 같은 방법으로 검사 소견, 사진 제출이 필요하다. 이는 모든 치료횟수를 합해 10회까지만 급여가 가능하기 때문인데 만일 한 환자에서 한 눈에 10회의 치료를 다 시행한 경우 반대안에 치료해야 될 경우에 급여인정이 되지 않는다. 이러한 제한적인 급여인정 기준으로 인하여 현실적으로 지속적인 주사치료를 요하는 황반변성환자에서 10회 이상 주사를 시행하게 되는 경우, 그리고 급여기준에 포함조차 되지 않는 당뇨황반부종, 망막정맥폐쇄의 치료에는 라니비주맵 주사의 급여인정을 받을 수 없기 때문에 상당수에서 베바시주맵 주사를 부득이하게 사용하고 있다.

결론

Anti-VEGF 치료가 삼출성연령 관련 황반변성 및 허혈성 혈관질환에 의해 나타날 수 있는 여러 망막질환에서 뚜렷한 치료효과가 있음이 많은 임상연구를 통해서 입증되었다. Anti-VEGF 약제 중 베바시주맵의 경우 라니비주맵이 식약청 허가를 받기 전부터 상대적으로 저렴한 비용으로 인해 안과적 질환에서 사용되어 왔으며 현재 가장 흔히 사용되는 약제이다. 치료법에 따른 환자 개개인의 반응에 따라 반복적인 주사치료의 횟수를 늘리거나 줄이는 것, 용량의 조절, 초기 주사 이후 외래 방문 간격을 늘리는 것 등 실제 임상에서의 적용 시에는 여러 가지 고려해야 할 요소들이 많다. 또한, anti-VEGF를 이용한 치료가 궁극적으로는 개별질환들의 근본적인 문제에 대한 해결을 하지는 못하며, 특히 합병증이 발생하기 전 질환의 초기단계에서 아직 근본적인 해결책이 없다는 것은 풀어야 할 숙제로 남아있다. 본 논문에서 언급한 3가지 주요망막질환 외에도 근시성 황반변성, 미숙아 망

막병증뿐만이 아니라 녹내장, 외안부질환 등 다양한 안과적 질환에서의 치료효과가 새롭게 보고됨에 따라 향후 안과분야에서의 anti-VEGF 치료제의 치료결과가 기대되는 바이다. 하지만, 반복적인 안구 내 주사가 필요한 단점은 추후 새로운 약물의 개발 및 치료법의 개발로 문제가 해결될 수 있을 것으로 조심스럽게 예상해 본다.

찾아보기말: 혈관내피성장인자; 항혈관내피성장인자; 망막질환; 라니비주맙; 베바시주맙

ORCID

Min Kim, <http://orcid.org/0000-0003-1873-6959>

REFERENCES

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-1186.
2. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851-858.
3. Wise GN. Retinal neovascularization. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1956;54:729-826.
4. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, Yeo KT. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:445-450.
5. Miller JW, Adamis AP, Shima DT, D'Amore PA, Moulton RS, O'Reilly MS, Folkman J, Dvorak HF, Brown LF, Berse B. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994;145:574-584.
6. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, Gragoudas ES, Ferrara N, Folkman J, D'Amore PA, Miller JW. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:66-71.
7. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, Ferrara N, King GL, Smith LE. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:10457-10461.
8. Ozaki H, Seo MS, Ozaki K, Yamada H, Yamada E, Okamoto N, Hofmann F, Wood JM, Campochiaro PA. Blockade of vascular endothelial cell growth factor receptor signaling is sufficient to completely prevent retinal neovascularization. *Am J Pathol* 2000;156:697-707.
9. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.
10. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, Sledge GW Jr, Holmgren E, Benjamin R, Stalter S, Shak S, Adelman D. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:843-850.
11. 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;36:331-335.
12. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:336-339.
13. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, Puliafito CA, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-583.
14. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-2816.
15. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, Boland P, Leidich R, Hylton D, Burova E, Ioffe E, Huang T, Radziejewski C, Bailey K, Fandl JP, Daly T, Wiegand SJ, Yancopoulos GD, Rudge JS. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:11393-11398.
16. Chappelov AV, Kaiser PK. Neovascular age-related macular degeneration: potential therapies. *Drugs* 2008;68:1029-1036.
17. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
18. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.
19. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab

- mab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-1908.
20. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirshhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-2548.
 21. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Ho AC, Ogura Y, Simader C, Jaffe GJ, Slakter JS, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Sowade O, Zeitz O, Norenberg C, Sandbrink R, Heier JS. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014;121:193-201.
 22. Lee SJ, Koh HJ. Effects of vitreomacular adhesion on anti-vascular endothelial growth factor treatment for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011;118:101-110.
 23. Kim YM, Lee SJ, Koh HJ. Gas-assisted release of vitreomacular adhesion in wet age-related macular degeneration. *Retina* 2011;31:2123-2124.
 24. Song SJ, Smiddy WE. Ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion: an evidence-based review of its potential. *Core Evid* 2014;9:51-59.
 25. Brown DM, Chen E, Mariani A, Major JC Jr; SAVE Study Group. Super-dose anti-VEGF (SAVE) trial: 2.0 mg intravitreal ranibizumab for recalcitrant neovascular macular degeneration-primary end point. *Ophthalmology* 2013;120:349-354.
 26. Fassnacht-Riederle H, Becker M, Graf N, Michels S. Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti-VEGF therapy in neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014 Mar 11 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-014-2589-3>.
 27. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-248.
 28. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, Wiedemann P, Simader C, Gekkieva M, Weichselberger A; EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011;118:831-839.
 29. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010;117:2134-2140.
 30. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33:2399-2405.
 31. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-625.
 32. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:609-614.
 33. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.
 34. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, Boos CJ, Xing W, Egan C, Peto T, Bunce C, Leslie RD, Hykin PG. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010;117:1078-1086.
 35. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vittori R, Berliner AJ, Gao B, Zeitz O, Ruckert R, Schmelter T, Sandbrink R, Heier JS; da Vinci Study Group. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119:1658-1665.
 36. Mitchell P, Wong TY; Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2014;157:505-513.
 37. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG; BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1102-1112.
 38. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vittori R, Berliner AJ, Kazmi H, Ma Y, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R, Haller JA. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to

central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS Study. *Ophthalmology* 2014 Mar 26 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.01.027>.

39. Korobelnik JF, Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, Lorenz K, Honda M, Vitti R, Berliner AJ, Hiemeyer F, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R; GALILEO Study Group. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 GALILEO study. *Ophthalmology* 2014; 121:202-208.
40. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY; CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124-1133.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 중요한 실명원인으로 난치성 황반 질환의 새로운 치료법인 항혈관내피성장인자의 현황에 대해 논문이다. 그동안 레이저 및 수술 등으로 치료가 어렵고 병변은 치료하더라도 시력을 보존하기 어려웠던 신생혈관 관련 망막 질환의 치료법으로 안구내 항혈관내피성장인자 약제를 주입하는 치료가 활발히 이루어지고 있으며 이와 관련하여 다양한 연구와 치료방법이 진행되고 있다. 항혈관내피인자의 안과분야 적용과 관련된 배경과 현황에 대해 적절히 기술되었으며 한국 의료보험에서 적용되는 상황을 알리고 이와 관련된 문제점을 제기하고 있다. 고령화 사회로 진입한 대한민국에서 점차 발생이 증가하는 황반변성과 다양한 망막질환에 대한 새로운 치료법의 체계적 정리가 이루어진 점에서 의의가 있는 논문이라 판단된다.

[정리: 편집위원회]