

Pharmacotherapy Today

황반변성(Macular degeneration)의 이해

-나이관련황반변성(Age-related macular degeneration, AMD)의 약물요법-

저자 신나영

충남대학교병원 약제부
약학정보원 학술자문위원

개요

나이관련황반변성(AMD)은 서양에서 노인 실명의 가장 흔한 원인이며 국내에서도 진료를 받는 사례가 증가하고 있다. 임상적으로 초기 및 후기로 분류되며, 후기 AMD는 건성(비삼출성)과 습성(삼출성)으로 다시 나뉘며 보통 건성에서 시작해 습성으로 진행한다. 건성은 드루젠이라는 물질이 황반부에 침착되는 단계로 시력저하는 없으나 습성으로 발전할 수 있으므로 정기적인 경과관찰이 필요하며 고단위 항산화제와 황반색소를 복용하여 그 위험성을 낮출 수 있다. 또한, 금연, 자외선 차단, 체중조절 등의 위험인자를 예방하는 방법이 병의 진행을 막는데 도움이 된다. 반면 습성은 시력 보존을 위한 적극적인 치료가 필요한 단계로 그 치료법에는 레이저 광응고술, 광역학치료, 항혈관내피성장인자(anti-VEGF) 유리체강 내 주사치료 등이 있다.

키워드

나이관련황반변성, 드루젠, 항산화제, 황반색소, 항혈관내피성장인자, 항산화제, 루테인, 지아잔틴, 아연

개요

1. 정의

안구 가장 깊숙한 곳에 있는 망막은 카메라의 필름 같은 역할을 하는 신경막으로, 특히 망막의 한가운데에 위치한 황반이 시기능의 90% 이상을 담당하고 있다(그림 1). 황반변성이란 황반부의 시세포가 빛과

색상을 감지할 수 없는 흉터 등의 조직으로 대체되어 시력장애를 일으키는 질환을 말한다. 2011~2016년 건강보험 빅데이터 분석에 따르면, 황반변성으로 치료를 받은 환자가 연평균 10% 정도로 꾸준히 증가했고, 전체 진료 환자의 94% 가량이 50대 이상인 것으로 나타났다.

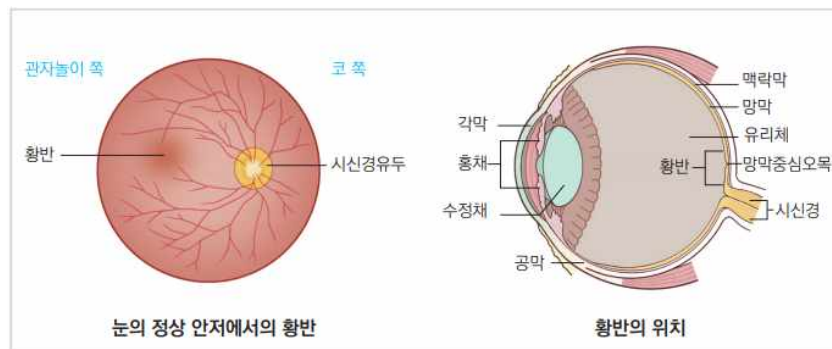


그림 1. 황반의 위치 및 구조 (출처. 식품의약품안전처-황반변성 편(2020.6))

2. 종류

황반변성에는 여러 종류가 있는데, 일반적으로 황반변성이라는 용어는 황반변성 중 가장 많은 빈도를 차지하고 있는 '나이관련황반변성(age-related macular degeneration, AMD)'을 지칭한다. AMD는 망막의 노화에 의해서 발생하는 황반변성으로 임상적으로 초기 및 후기로 분류된다. 후기 AMD는 다시 건성(비삼출성)과 습성(삼출성)으로 나뉘는데, 일반적으로 건성에서 시작해서 습성으로 진행된다.

1) 건성(비삼출성) 황반변성

망막에 드루젠(노폐물들이 황반부에 쌓여가는 상태)이나 망막색소상피의 위축과 같은 병변이 생긴 경우를 말한다. 흔히 보이는 형태로 연령관련 황반변성이 모든 증례의 약 90%를 차지한다. 보통 심한 시력상실을 유발하지는 않지만, 습성 형태로 발전할 수 있기 때문에 정기적인 경과관찰과 예방이 중요하다.

2) 습성(삼출성) 황반변성

전체 황반변성의 약 10%를 차지하며 황반 밑에서 비정상적인 혈관(신생혈관)이 자라서 생긴다. 이러한 신생혈관은 우리 눈의 망막 중에서 특히 중요한 황반부에 삼출물, 출혈 등을 일으켜서 중심시력에 영향을 주며, 심한 경우 실명을 가져오기도 한다. 또한, 일부의 습성 황반변성은 진행속도가 매우 빨라서 수 주 안에 시력이 급속히 나빠질 수 있다. 따라서 조기 진단과 치료가 중요하다.

3. 병태생리

망막은 여러 층으로 구성되며 나이관련황반변성(AMD) 병리와 관련된 가장 핵심적인 층은 망막색소상피(retinal pigment epitheliums, RPE)이다. 망막색소상피는 한쪽 면으로는 시세포와 상호작용하고 반대편에는 Bruch 막, 맥락막과 접해 위치한다. 망막색소상피는 빛의 흡수, 열 교환, 비타민 A 대사, 시세포 외절의 탐식작용, 맥락막 모세혈관 내피를 유지하는 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 분비 등을 통해 시세포와 맥락막 모세혈관에 필수적인 기능을 수행한다.

노화에 따른 환경 스트레스의 축적은 산화성 스트레스와 염증을 유발하여 망막색소상피의 기능 이상과 사멸을 유발한다. 이러한 망막상피세포의 변성이 AMD의 중심적인 병리이며 특징적으로 안저 검사 시 망막에 노란색의 드루젠(drusen)이 관찰된다(그림 2). 드루젠은 RPE와 Bruch 막의 안쪽 아교질 사이에 세포외 물질이 축적되는 것으로 AMD는 드루젠의 개수와 크기 색소이상 등 징후에 따라 초기, 중기, 후기로 구분되며 후기로 진행되면 건성과 습성으로 나뉠 수 있다. 건성 AMD는 광범위한 부위에 큰 드루젠이 침범하여 색소이상, 망막색소상피의 소실과 이로 인한 시세포 소실이 특징적이며 RPE에 패치 모양의 위축이 심해지면 지도모양 위축(geographic atrophy)이 발생하여 세포소실로 시력이 감퇴한다. 습성 AMD는 RPE의 박리와 신생혈관이 특징적이다. 맥락막으로부터 새기 쉬운 혈관이 형성되어 혈액과 지질 체액의 유출을 일으켜 섬유성 반흔을 형성하고, 출혈, 부종이 발생한다(표 1).

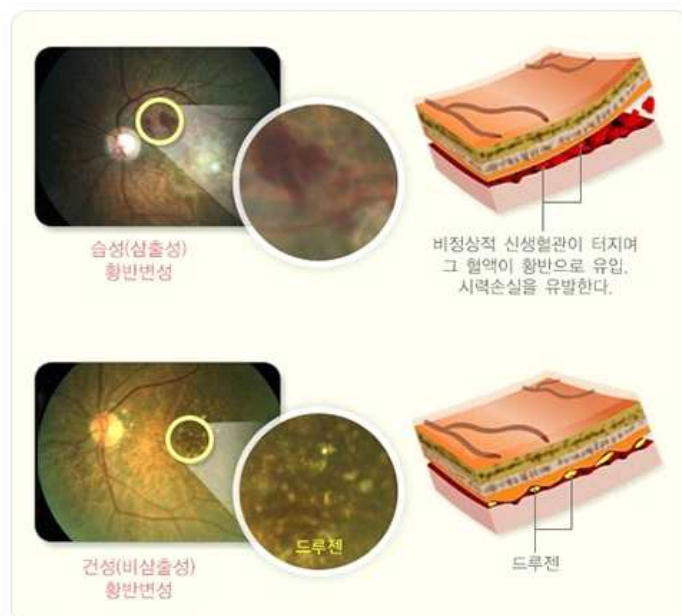


그림 2. 황반변성의 양상과 드루젠 (출처. 국가건강정보포털 의학정보)

표 1. 나이관련황반변성(AMD)의 단계별 진행

단계	드루젠의 수와 크기	기타 이상 징후	관리
정상 노화	드루젠이 없거나, 몇 개의 작은 드루젠($<63 \mu\text{m}$)이 한쪽 눈/양쪽 눈에 있거나, 한쪽 눈에 중간 크기의 드루젠 존재	색소 이상 징후 없음	-
초기 AMD	몇 개의 중간 크기($63\sim 125 \mu\text{m}$) 드루젠이 한쪽 눈이나 양쪽 눈에 존재	색소 이상	식이 및 생활습관 조절
중기 AMD	양쪽 눈에 광범위한 중간 크기 드루젠 혹은 한쪽 눈에 최소 1개의 드루젠 존재	황반을 침범하지 않은 지도모양 위축	
후기 건성 AMD	양쪽 눈에 큰 드루젠($>125 \mu\text{m}$) 혹은 광범위한 중간 크기 드루젠 존재	황반을 침범한 지도모양 위축	생활습관 조절, 항산화 보충제
후기 습성 AMD	양쪽 눈의 중심와(fovea)에 광범위한 큰 드루젠이나 출혈, 반흔 존재	맥락막 신생혈관(CNV), 체액 유출, 망막색소상피 박리 등	항VEGF 치료, 레이저 치료

(출처. Open Ophthalmol J. 2019;13:90-99)

4. 위험인자

1) 나이

2017년 국민건강영양조사 결과에 따르면 나이관련황반변성(AMD)은 연령이 증가함에 따라 유병률, 발생률, 진행이 증가하였으며 50세 이하에서 드물지만, 65~74세 연령대에 비해 75세 이상에서 AMD가 유발될 위험이 3배 이상이었다.

2) 흡연

흡연은 건성과 습성 AMD의 위험인자다. AMD와 흡연은 용량 반응 관계에 있고, 금연 후에도 위험도가 어느 정도 증가된 상태로 남아있다.

3) 유전적 요인 및 인종

인종적으로는 백인에서 발생이 가장 흔하고, 다음으로는 아시아인이며, 흑인에서는 상대적으로 발생 빈도가 적은 것으로 알려져 있다. AMD는 가족력이 있는 경우가 그렇지 않은 경우보다 약 3배 정도 발병 위험도가 높은 것으로 알려져 있다. ARMS2/HTRA1, BF, C2, C3, CFH, LIPC, TIMP 등의 유전자가 AMD와 관련이 있음이 보고되었다.

4) 심혈관 및 전신적 질환

혈중 콜레스테롤은 습성(삼출성) AMD와 관련이 있으며, 고밀도지단백 콜레스테롤이 높은 경우 초기 AMD의 위험이 증가한다는 연구가 있다. ALIENOR (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) 연구에서는 후기 AMD의 위험도와 높은 맥박압은 관련이 있지만, 이완기압, 수축기압, 고혈압 약물의 복용은 초기, 후기 AMD의 위험도를 높이지 않는다고 보고했다.

5) 생활습관 및 다른 위험인자

체질량지수가 높거나 허리둘레가 큰 사람에서 AMD의 진행 비교위험도가 높았고 음주는 현재까지 AMD 발생에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다. 일부 연구에서 여성이 AMD의 위험성이 더 높은 것으로 보고하였으나, 남녀 간의 차이가 없다는 연구결과도 있다. 자외선 노출이 AMD의 발생에 미치는 영향을 정확히 파악하기는 어렵지만, 일부 연구에서는 자외선 차단이 AMD의 발생을 줄이는 효과가 있다고 보고하였다.

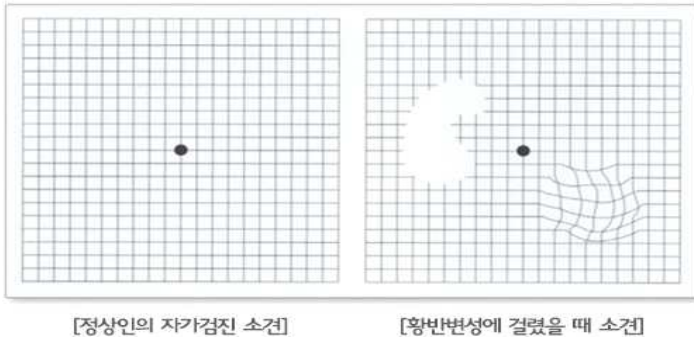
5. 증상

건성 나이관련황반변성(AMD)의 증상은 별다른 증상이 없거나 중심 시야의 경미한 불편감, 왜곡이 나타날 수 있다. 습성 황반변성은 초기에는 글자나 직선이 흔들려 보이거나 굽어져 보이다가, 나중에는 단어를 읽을 때 글자의 공백이 보이거나, 그림을 볼 때 특정 부분이 지워진 것처럼 보이고, 물체가 찌그러져 변형되어 보이는 증상이 나타난다.

6. 진단·검사

기본적으로 다른 안과 질환과 감별하기 위해 시력, 안압, 굴절검사 및 세극등현미경 검사를 시행하고, 망막과 유리체 상태를 확인하기 위해 산동(검사 전 30분~1시간 정도에 산동제 점안)을 통한 안저검사를 필수적으로 시행한다. 또한, 형광조영제를 정맥주사하여 형광안저카메라로 망막을 연속 촬영하여 맥락막 신생혈관을 확인하는 형광안저혈관조영술(fluorescein angiography)을 시행하고, 망막 단면을 광학적으로 확인하는 빛간섭단층촬영검사(optical coherence tomography, OCT)를 통해 AMD 진단 및 경과관찰에 활용한다.

그 외 최근 AMD를 비롯한 망막질환이 증가함에 따라 암슬러격자를 통한 자가진단 방법이 환자의 자가 검사에 사용된다(그림 3). 삼출성 AMD에서 암슬러격자를 이용한 자가검사의 민감도는 55%, 특이도는 90%로 유용하나 망막 정밀검사를 대체할 수는 없다.



- ① 작은 네모 칸이 같은 크기로 보입니까?
- ② 모퉁이가 모두 보입니까?
- ③ 비어 있거나 뒤틀려 지거나 희미한 부분이 있습니까?
- ④ 선이 물결 모양으로 굽어져 보입니까?

그림 3. 황반변성의 자가진단 방법 (출처. 국가건강정보포털 의학정보)

황반변성의 치료

1. 초기 나이관련황반변성(AMD) 치료

초기 AMD의 위험인자에 대한 예방으로 금연, 혈압조절, 체중조절, 식이습관 개선, 선글라스 또는 모자 착용을 통한 자외선 차단 등 생활습관교정이 질병의 진행을 막는데 도움이 된다.

2. 중기 및 후기 건성 AMD 치료

AREDS (Age-Related Eye Disease Study)¹ 연구에서 고용량의 zinc와 antioxidants (ascorbic acid [vitamin C], vitamin E, β carotene, and copper)를 함유한 보충제는 중기 AMD 또는 반대안에 후기 AMD를 가지고 있는 환자에서 진행된 AMD로의 위험을 평균 6.3년간의 follow-up 기간 동안 약 25% 감소시켰다. 그러나 AREDS1 유형의 식이보충에서 베타카로틴은 흡연을 하는 사람에서 폐암을 유발하며, 80 mg 고용량 아연은 위장 장애와 전립선 비대증과 관련이 있었다. 그 외 루테인과 지아잔틴이 AMD 발생을 줄이고, 오메가-3 지방산(docosahexaenoic acid [DHA], eicosapentaenoic acid [EPA])이 진행된 AMD로의 진행을 억제한다는 연구도 있었다. 또한, 루테인, 지아잔틴, 오메가3 지방산을 복용하는 것이 진행된 AMD를 줄일 수 있는지 여부를 연구한 AREDS2에서는 베타카로틴을 없애거나 아연 용량을 낮추는 것이 진행된 AMD로의 진행에 영향을 주지 않았고, 흡연자에서 루테인과 지아잔틴이 베타카로틴 대체 섭취물로 적절하다고 보고했다. 이러한 결과는 영양보충제의 효과가 개인마다 다를 수 있음을 시사한다.

1) 비타민 C(400 or 500 mg)

비타민 C는 인체 내에서 가장 중요한 수용성 항산화제로, 주로 활성산화종(reactive oxygen species,

ROS)의 감소를 통하여 보호 효과를 나타낸다. 비타민 C가 쥐의 망막에서 빛에 의한 손상을 감소시키는 것이 관찰되어 비타민 C가 나이관련 망막질환을 예방할 수 있다는 가능성이 제기되었으나 비타민 C의 섭취와 AMD의 위험 사이의 잠재적인 연관성을 연구한 역학 연구들은 다소 일치하지 않는 결과를 보고하고 있어 단독투여는 효과가 불충분하다.

2) 비타민 E(400IU)

비타민 E 중 알파토코페롤은 자유 라디칼의 가장 효과적인 탐식자인데, 비타민 E의 일일 권장 용량은 알파토코페롤에 근거한다. 광수용체와 RPE는 안구조직 중 비타민 E의 농도가 가장 높으며 망막의 비타민 E 농도는 강한 빛 노출 등에 의해 유도된 산화 스트레스의 증가에 따라 증가하는 등의 근거를 통해 비타민 E의 보충이 나이관련 망막질환에 도움이 될 수 있다.

3) 카로티노이드

카로티노이드는 식물의 엽록체와 색소체에서 발견되는 유기색소로, 동물은 합성할 수 없어서 식이로 섭취해야 한다. 루테인과 지아잔틴은 황반에 있는 카로티노이드로서 황반색소라고 부른다.

4) 베타카로틴(15 mg)

AREDS1 당시 황반색소와 베타카로틴의 성분 사이에 구조적 유사점에 근거하여 AREDS1 제제에 포함되었으나, 다량의 베타카로틴(하루 30 mg)이 흡연자에서 폐암의 위험을 증가시킬 수 있다는 것이 보고되어 AREDS2 연구에서는 흡연자들에게 AREDS1 제제에서 베타카로틴의 대체제로 루테인과 지아잔틴을 권고하도록 하였다.

5) 루테인과 지아잔틴(10 mg/2 mg)

루테인은 크산토펜(xanthophyll)의 한 종류로, 지아잔틴과 구조적으로 유사하다. 인간에서 루테인은 전적으로 식이에 의해서 섭취하게 되며 지단백질을 통해 운반된다. AREDS2 결과 발표 이전에도 여러 중재적 연구에서 루테인/지아잔틴 투여의 유익한 효과가 관찰되었으며, 다수의 연구에서 루테인/지아잔틴의 보충이 황반색소의 광학 밀도(macular pigment optical density)를 증가시킬 수 있음을 보여주었다.

6) 아연(80 mg)

아연은 인간의 망막에서 고농도로 발견되며 탄산탈수효소, 레티놀 탈수효소와 같은 안구 내 금속효소의

구조 및 기능에 반드시 필요하다. 아연의 결핍은 야간시력 저하와 RPE 및 광수용체의 변성과 관련이 있으며 최근 연구에 따르면 아연은 보체 시스템과의 긴밀한 상호작용에 의해 AMD의 진행에 영향을 미칠 수 있을 것으로 추정된다.

7) 오메가-3 지방산

오메가-3 지방산은 고도불포화 지방산 중 하나로, 여러 연구를 통하여 EPA와 DHA가 AMD의 위험을 줄일 수 있다는 증거가 밝혀졌다. 최근 연구에 따르면 오메가-3 유리 지방산의 혈장 농도가 높을수록 황반색소광학 밀도가 높다는 사실이 관찰되었으며, 이는 망막에서 DHA와 EPA의 항염증 효과에 의한 것으로 추정된다.

3. 후기 습성 AMD 치료

1) 레이저광응고술(Photocoagulation therapy)

레이저광선으로 신생혈관을 파괴하는 방법인데, 주변의 정상 망막조직까지 같이 손상될 수 있어 제한된 경우에만 사용되고 있다.

2) 광역학치료(Photodynamic therapy)

광감작 물질인 베르테포르핀(Visudyne[®])을 정맥주사하고 이후 맥락막 신생혈관에 특수 레이저를 조사하여 세포에 발생하는 광화학반응에 의해 선택적으로 맥락막 신생혈관의 폐쇄를 유도하는 치료법이다. 일부 습성 AMD(결절맥락막혈관병증) 또는 혈관내피세포성장인자 안구내 주사치료에 반응하지 않는 경우에 병합치료로 사용된다.

3) 항염증제

염증은 드루젠을 생성하기 때문에 후기 AMD의 중증도를 억제하기 위해서는 염증 진행을 억제하는 것이 중요하다. 항염증제로는 corticosteroids와 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)가 사용된다.

4) 항혈관내피성장인자(anti-VEGF)

맥락막 신생혈관의 생성은 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)가 가장 주된 역할을 담당한다고 알려져 있다. 이에 VEGF에 대한 항체를 직접 안구 내로 주사하여 VEGF를 중화시켜 작용을 차단하면, 맥락막 신생혈관을 억제하게 되고, 이에 따라 출혈, 부종, 삼출물이 감소하여 시력의 손실을 막거나 시력을 호전시키는 효과가 있다. 현재까지 알려진 치료법 중 가장 시력 개선의 효과가

크고 부작용이 적으나 여러 번의 주사를 장기적으로 시행하여야 하며 아직 고가인 점이 제한점이다.

① **Ranibizumab**

VEGF에 대한 인간화 단일클론항체로 모든 VEGF-A 아형들과 결합해 활성을 억제하고, 항원결합분절만으로 구성되어 있다.

② **Aflibercept**

VEGF receptor decoy로 작용하는 가용성 단백질로 VEGF와 placental-like growth factor (PlGF)와 결합하여 작용하며, 임상시험에서 1개월 간격의 치료뿐 아니라 2개월 간격의 치료로도 유의한 시력 개선 효과를 보였다.

③ **Brolucizumab**

재조합 인간화 단일클론항체 VEGF (vascular endothelial growth factor)로서 높은 친화력으로 VEGF-A isoform(예. VEGF110, VEGF121, 및 VEGF165)들과 결합하여 VEGF-A가 그 수용체 VEGFR-1 및 VEGFR-2에 결합하는 것을 방지한다. 이를 통해 내피 세포 증식을 억제하고, 병리학적 혈관신생을 줄이고 혈관 투과성을 감소시킨다.

④ **Bevacizumab(국내 off-label로 사용)**

VEGF-A의 모든 아형에 결합하는 재조합 인간화 단일클론항체로 신생혈관 형성과 혈관투과성을 감소시킨다. CATT (Comparison of ARDM Treatment Trial) 연구와 IVAN (Inhibition of VEGF in Age-related Choroidal Neovascularization) 연구에서 삼출성 AMD로 인한 중심와밀 맥락막신생혈관 치료에 ranibizumab과 동등한 효과를 보였다.

표 2. AMD 치료를 위해 현재 사용되는 항혈관 내피 성장 인자(항-VEGF) 약물의 요약

Classification		Inhibits	Half-Life	Doses
VEGF Antibody	Humanized Ab: Bevacizumab (Avastin®)	All VEGF-A isoforms	4~5일	1.25 mg/월
	Fragment Humanized Ab: Ranibizumab (Lucentis®)	All VEGF-A isoforms	6~10일	0.5 mg/월
	Brolucizumab (Beovu®)†	VEGF-A isoform	4.4±2일	6 mg/3개월

Aptamer	Pegaptanib (Macugen®) †	VEGF-A165 isoform	8~14일	0.3 mg/2개월
Soluble Receptor	Aflibercept (Eylea®)	All VEGF-A isoforms, VEGF-B, PGF	5~6일	2 mg/2개월

† 국내 허가사항 및 약학정보원 참조, ‡ 국내 허가된 제품이 없음

(출처: Int J Mol Sci. 2021 Nov;22(21):11837(재인용), 국내 허가사항 및 약학정보원)

약사 Point

- 나이관련황반변성(AMD)의 주요 위험인자는 나이이며 흡연, 인종, 유전적 영향, 심혈관 및 전신적 질환도 중요한 위험인자이다.
- 초기 AMD는 위험인자에 대한 예방으로 금연, 혈압조절, 체중조절, 식이습관 개선, 선글라스 또는 모자 착용 등의 생활습관을 조절하여 관리한다.
- 중기 및 후기 건성 AMD는 습성으로 발전할 수 있으므로 정기적인 경과관찰이 필요하며 고단위 항산화제와 황반색소를 복용하여 그 위험성을 낮출 수 있다.
- 후기 습성 AMD는 레이저 광응고술, 광역학치료, 항-VEGF 유리체강 내 주사치료법을 시행한다.
- 황반변성은 조기 진단과 꾸준한 치료가 필요하다. 일찍 발견할수록 망막세포 손상이 적어 치료효과가 좋기 때문에 정기적인 안과 검진을 시행하는 것이 무엇보다 중요하다.

참고문헌

1. Kyoung Lae Kim. et al. "Up-to-date knowledge on age-related macular degeneration". Journal of the Korean Medical Association, 2018 July;61(7):416-425
2. Dae Joong ma. et al. "Nutritional supplement for age-related macular degeneration". Journal of the Korean Medical Association, 2016 December;59(12):955-962
3. Yeon-Kyoung Cho. et al. "Medication Trends for Age-Related Macular Degeneration". International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22, 11837.

4. Andreas Stahl. "The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration" Dtsch Arzte bl Int. 2020;117:513-520.
5. Min Kim, MD. "Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal diseases". Journal of the Korean Medical Association, 2014 July;57(7):614-623
6. Catherine J. et al. "Age-Related Macular Degeneration". Medical Clinics of North America, Volume 105, Issue 3, May 2021, Pages 473-491
7. 질병관리청 국가건강정보포털 의학정보
8. 약학정보원

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).
