

Trend Focus

황반변성 치료의 최신 지견

저자 김현정

가톨릭대학교 은평성모병원 약제부
약학정보원 학술자문위원

개요

나이관련 황반변성(Age-related Macular Degeneration, AMD)은 60세 이상 연령층에서 발생하는 시력 손상의 대표적인 원인으로, 실명을 유발하는 주요 질환이다. 특히 수년 이내에 초고령사 회로 진입하게 되는 우리나라에서는 더욱 관심을 기울여야 하는 질환이다. 본고에서는 황반변성 발생 및 악화의 예방과 예측에 참고할 수 있는 최신 지견을 나누기 위하여, 황반변성의 위험인자 및 황반변성과 노인성 신경계 질환(알츠하이머성 치매, 파킨슨병)의 연관성, AREDS 1/2 포뮬라의 효과에 대한 추적연구결과와 국내에서 허가절차를 밟고 있는 신약 파리시맙(faricimab)을 포함한 황반변성 치료제의 최신 동향을 소개하고자 한다.

키워드

황반변성, 황반변성의 위험인자, 노인성 신경계 질환과 황반변성, 나이관련 황반변성, Age-related Macular Degeneration, AMD, AREDS 1/2 포뮬라, 파리시넵, 바비스모®

위험인자 교정을 통한 예방

황반변성은 질환의 특성상 재발이 빈번하고, 질병 이전으로의 완벽한 시력 회복은 어렵기 때문에 위험인자를 분석하여 사전에 예방하는 것이 매우 중요하다. 황반변성의 위험인자는 교정할 수 없는 인자와 적극적인 예방을 통하여 변화 가능한 요인으로 구분할 수 있다. 교정할 수 없는 인자로는 연령, 성별, 가족력, 유전적 특징, 인종 등이 있다. 이것들은 황반변성 발생과 관련하여 주의를 기울이는데 참고할 수는 있

지만, 적극적인 예방 활동은 어렵다. 따라서 황반변성 예방과 관련하여 교정이 가능한 위험요인에 관심을 가질 필요가 있다. 오랫동안 황반변성의 위험인자는 외국, 특히 서양에서 연구된 결과 위주로 알려져 왔으나, 최근 들어 국내에서도 한국인에서의 유병률과 위험인자들이 보고되기 시작하였다. 그중 2016년 An HY, et al. 등이 발표한 국내 연구는 2011, 2012년 국민영양조사를 통하여 황반변성의 위험요인을 연령과 성별을 통제한 후 결과를 도출하여 객관적인 위험요인 분석에 의의를 둘 수 있는 연구이다. 국내 인구를 대상으로 한 연구결과를 토대로, 황반변성에 대해 교정이 가능한 위험인자 요인을 살펴보고자 한다.

1. 흡연

현재 흡연을 하고 있으며, 흡연량이 많고, 흡연 기간이 길수록 AMD의 발생 빈도가 높다. 흡연은 complement factor H (CFH)를 감소시켜 AMD 위험도를 증가시키며, 질병의 발병뿐만 아니라 악화, 치료반응에도 영향을 주므로 금연은 황반변성 예방 및 악화 방지에 필수적이다.

2. 자외선 노출

여러 연구에서 자외선 노출이 많은 집단에서 황반변성의 발생을 증가한다고 알려져 있다. 망막색소상피층이 자외선에 노출되면 과도한 산화스트레스가 발생하여 세포 손상이 일어나게 된다. 일상적인 야외활동은 크게 문제되지 않지만 황반변성 위험인자를 지니고 있거나, 질병을 진단받은 환자라면 외출 시 선글라스, 모자 착용으로 자외선 노출을 최소화하는 것이 도움이 된다.

3. 굴절이상과 안질환력

백내장 수술을 할 경우 수술 후 눈 속 염증이 증가하여 치료 중인 황반변성이 악화된다는 연구결과가 있다. 2016년 An et al. 의 'Risk factors for Age-Related Macular Degeneration in Korean'에 따르면 난시와 안질환 가족력은 AMD 유병률과 관련이 없으나, 근시의 경우 AMD 유병률이 낮고, 원시일 경우 유병률이 높게 나타났으며, 백내장은 AMD 유병률을 높이는 요인으로 나타났다.

4. 심혈관계 및 전신적 질환

당뇨, 고혈압이 있을 경우 허혈성 손상 및 산화스트레스에 기인한 세포독성 증가로 황반변성 발생 위험성이 증가할 수 있다. 한편 황반변성은 지질 성분으로 구성된 리포푸신(lipofuscin)의 침착으로 시작되기 때문에 이론적으로 고지혈증은 황반변성 발생 위험도를 증가시킬 수 있다. 즉, 고지혈증을 치료하면 황반

변성이 억제될 가능성이 있다고 할 수 있으나, 고지혈증과 황반변성의 상관관계는 연구마다 상이한 결과가 보고되고 있어 이 부분은 추가적인 연구가 필요하다.

5. 영양 요인

항산화제와 아연의 섭취는 질병의 진행위험을 낮추고 시력 소실을 감소시킨다. 항산화제가 풍부한 음식을 섭취할 경우 AMD 위험도가 감소하고, 이는 65세 이상 한국인을 대상으로 시행한 연구에서도 유사한 결과를 보인다. 비타민 A의 전구체인 카로티노이드는 활성산소로 인한 손상을 막는 항산화제로 황반에 고농도로 존재하는데, 이 중 루테인과 지아잔틴은 AMD의 위험을 줄인다고 알려져 있다. 비타민 D의 결핍은 염증, 신생혈관 생성, 섬유화와 관련이 있으며, AMD 위험성을 높인다는 연구결과가 있지만 아직 논쟁 중이다.

6. 생활습관 관련 인자

체질량지수가 높은 경우 AMD 진행 비교위험도가 높다는 연구결과도 있지만, 그렇지 않다는 보고도 있어 확실하지 않다. 음주와 황반변성의 연관성은 현재까지는 크지 않다고 알려져 있으나, 술은 발암물질인 동시에 동맥경화성 혈관 변화를 일으킬 수 있기 때문에 간접적으로 황반변성의 발생에 영향을 줄 가능성을 배제할 수는 없다. 따라서 과음이나 습관성 음주는 피하는 것이 좋다.

노인성 신경계 질환과의 연관성

최근 노화 현상으로 흔하게 발생하는 안과 질환이 노인성 신경계 질환인 치매와 밀접한 관련이 있다는 임상 결과가 연달아 발표되어 주목을 받고 있다. 2021년 영국안과학회지(British Journal of Ophthalmology)에 Shang X, et al. 등은 황반변성, 백내장, 당뇨병성 안과 질환자들이 치매에 걸릴 위험이 더 높을 수 있다는 연구결과를 발표하였다. 해당 연구에서는 55~73세 사이의 성인 1만 2,364명에 대해 안과 질환과 알츠하이머성 치매 간의 연관성을 추적 관찰하였다. 2006년부터 2021년까지 최대 15년간 이루어진 추적기간 동안 치매 발병 위험은 안과질환이 없는 사람과 비교하여 황반변성에서 26%, 백내장에서 11%, 당뇨병성 안질환에서 61%씩 증가한 것을 확인하였다. 이는 황반변성을 포함한 특정 안과 질환의 진단이 향후 치매의 진단과 예측에 유용한 정보로 활용될 수 있음을 시사하고 있다. AMD 치료가 치매 발병을 예방하거나 지연시키는 데 도움이 되는지는 심도 있는 추가적인 연구가 필요하지만 치매 예

방의 목적으로도 안과적 질환과 전신 대사질환의 관리가 중요한 방편이 됨을 확인하는 연구결과라고 볼 수 있다.

우리나라 연구진도 2020년 미국안과저널(American Journal of Ophthalmology)에 유사한 연구결과를 발표하였다. 국민건강보험공단 건강검진 데이터를 활용하여 국내 50세 이상 성인 30만 명의 자료를 분석한 결과 황반변성 환자는 일반인보다 알츠하이머성 치매 또는 파킨슨병에 걸릴 위험이 각각 1.48배, 1.46배 높아짐을 확인하였다. 특이한 것은 건강한 생활습관을 가진 사람조차도 황반변성에 걸리면 알츠하이머병과 파킨슨 발생위험이 각 2.25배, 2.02배 높아지는 것이 확인되었다. 또한, 70세 이전에 황반변성을 진단받은 환자가 70세 이후에 진단받은 환자보다 발병위험이 증가하는 것을 확인하였다. 70세 이후 진단받은 환자는 치매에 걸릴 위험이 1.53배, 파킨슨병은 1.47배 높은 반면, 70세 이전 진단환자는 위험성이 각 1.96배, 1.90배로 상승하였다. 즉, 황반변성 환자는 생활습관과 관계없이 알츠하이머와 파킨슨병의 발병 위험이 높으며, 특히 70세 이전에 진단된 환자들의 각별한 주의가 필요할 것으로 보인다. 또한, 정기적인 안과 검진을 통하여 질환을 조기에 발견함과 동시에 치매와 파킨슨병의 위험도를 예측할 수 있을 것으로 사료된다.

■ 눈 영양제, AREDS 1/2 포뮬라와 후속연구

AREDS (Age Related Eye Disease Study) 연구는 연령과 관련된 안과 질환인 백내장과 황반변성에 대한 연구로, 황반변성과 백내장의 발병률을 영양보충을 통하여 지연시킬 수 있는지 확인하는 목적으로 시행되었다. 1999년 초기 연구설계에서는 항산화제, 황반색소 구성성분인 베타카로틴, 면역기능에 관여하는 아연, 아연 섭취 시 흡수율이 떨어져 추가보충이 필요한 구리의 영양소 조합을 고안하였으며, 이 영양성분의 조합을 AREDS 1 포뮬라(비타민 C 500 mg+비타민 E 400 IU(=270 mg), 베타카로틴 15 mg+아연 80 mg+구리 2 mg)라고 명명하였다. 이후 AREDS 1 포뮬라가 황반변성에 효과가 있음이 알려져 각광을 받게 되었다. 그러나 연구가 진행되는 사이 1) 베타카로틴이 과거 흡연자를 포함한 흡연자에게서 폐암발생을 높인다는 연구결과 2) 베타카로틴의 대체물질인 루테인과 지아잔틴의 상업적인 개발 3) 오메가-3가 망막기능 개선에 도움을 준다는 연구결과, 4) 약 80 mg 고용량 아연을 섭취할 경우 위장장애 및 부작용이 나타날 수 있다는 결과 등이 발표되었으며, 이에 따라 2013년 후속연구에서 규명한 내용으로 새롭게 보완한 AREDS 2 포뮬라가 발표되었다. AREDS 2 포뮬라의 조성은 비타민 C 500 mg+비

타민 E 400 IU(=270 mg), 루테인 10 mg, 지아잔틴 2 mg, 아연 25 mg, 구리 2 mg, 오메가-3 1,000 mg이다. 이는 질병의 진행을 억제하는 효과는 유지하면서 기존 조합에서 발생할 수 있는 부작용은 최소화한 조합이다.

정리하면, AREDS 1 연구에서는 중등도 황반변성에 항산화 비타민과 아연, 구리를 함유한 보충제와 베타카로틴의 병용섭취를 권장하였다. 그러나 베타카로틴이 흡연자 또는 흡연경험자의 폐암 위험을 높인다는 연구결과가 발표되면서 베타카로틴을 루테인과 지아잔틴 및 오메가-3 지방산으로 대체하는 AREDS 2 연구를 실시하였다. 그 결과 루테인과 지아잔틴은 폐암 위험을 높이지 않는 것으로 나타나면서 AREDS 2 포뮬라를 사용하게 되었다. 그러나 베타카로틴 복용환자의 폐암 위험이 연구 종료 후에도 계속 증가하는 것으로 나타났는지, 루테인 및 지아잔틴 병용의 장기적인 효과는 정확히 알 수 없었다. 이에 연구팀은 AMD 환자 약 4천 명을 대상으로 루테인과 지아잔틴, 오메가3 효과, 그리고 베타카로틴과 섭취의 효과를 비교 검토하여 2022년 7월 JAMA에 AREDS 2 포뮬라의 10년간의 추적결과를 발표하였다. 연구결과 10년 후 폐암 발생위험은 베타카로틴 군에서 약 1.82배 높았으며, 루테인-지아잔틴 병용 시 후기 AMD로의 진행 위험비는 0.91로 병용이 효과적인 것으로 나타났다. 베타카로틴에서 루테인-지아잔틴 병용으로 교체 시 후기 AMD 진행 위험비는 0.85로 억제효과가 있음 또한 확인되었다. 즉 루테인, 지아잔틴이 황반변성의 진행을 지연시키는 데 효과적이며 베타카로틴을 대체할 수 있다는 근거로 제시할 수 있다.

표 1. AREDS 1과 AREDS 2 포뮬라의 조성 비교

AREDS 1	AREDS 2
Vitamin C 500 mg	Vitamin C 500 mg
Vitamin E 400 IU (270mg)	Vitamin E 400 IU (270 mg)
β -carotene 15 mg	Lutein 10 mg
Zinc 80 mg	Zeaxanthin 2 mg
Copper 2 mg	Zinc 25 mg
	Copper 2 mg
	DHA+EPA 1000 mg

최근 개발 신약

습성 황반변성 치료에 사용되는 항혈관내피성장인자는 베바시주맙(아바스틴®), 라니비주맙(루센티스®),

아플리버셉트(아일리아®), 브롤루시주맙(비오뷰®), Pegaptanib(Macugen®) 등 5종이 있으며 국내에서는 아바스틴®, 루센티스®, 아일리아®, 비오뷰®가 사용 중이다. 최근 새로운 황반변성 치료제인 파리시맙(바비스모®)이 2022년 2월에 FDA에서 승인되어 사용 중이며, 국내에서도 신약 허가절차가 진행 중으로 간략하게 소개해 보고자 한다.

파리시맙(바비스모®)은 혈관내피성장인자(VEGF-A)와 안지오프로틴-2(Ang-2)을 이중으로 표적하는 이중특이항체이다. 임상 3상 TENAYA 시험과 LUCERNE 시험에서 도출된 분석자료 결과, 최대 4개월 간격으로 파리시맙을 투여받은 환자군의 60% 이상이 투여주기를 4개월 간격으로 연장할 수 있었으며, 2개월마다 아일리아®를 투여받은 환자군에 비하여 비열등한 시력개선 효과를 달성했고 안전성 측면에서 새로운 문제는 발견되지 않았다고 한다. 최장 4개월마다 한 번 맞을 수 있도록 투여주기를 개선한 것이 가장 큰 장점으로 환자 편의성을 높일 수 있는 새로운 신약으로 주목된다.

약사 Point

- 나이관련 황반변성의 위험요인 중 적극적인 노력을 통하여 예방 가능한 인자로는 흡연, 자외선 노출, 굴절이상과 안질환력, 심혈관계 질환 등이 있다.
- 황반변성의 진단은 노인성 신경계 질환(치매, 파킨슨)의 발병을 예측할 수 있는 지표로 활용할 수 있다.
- 황반변성의 진행을 막는 영양조합인 AREDS 2 포뮬라의 루테인과 지아잔틴은 베타카로틴을 대체할 수 있다.
- 파리시맙은 혈관내피성장인자와 안지오프로틴을 이중으로 억제하는 기전으로, 투여주기를 최장 4개월까지 연장시켜 환자의 투약 편의성을 높인 신약으로 국내 허가절차가 진행 중이다.

참고문헌

1. An HY, et al. Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration in Korean: 2011, 2012 Based on National Health and Nutrition Examination Survey Analysis. Korean J Vis Sci. 2016; 18(3): 3

53-360.

2. Kim KL, Park SP. 나이관련황반변성의 최신지견. J Korean Med Assoc. 2018 Jul;61(7):416-425.
3. Chew EY, Clemons TE, Agron E, et al. Long-term Outcomes of Adding Lutein/Zeaxanthin and ω -3 Fatty Acids to the AREDS Supplements on Age-Related Macular Degeneration Progression: AREDS2 Report 28. JAMA Ophthalmol. 2022;140(7):692-698.
4. Choi S, Jahng WJ, Park SM, Jee D. Association of Age-Related Macular Degeneration on Alzheimer or Parkinson Disease: A Retrospective Cohort Study. Am J Ophthalmol. 2020 Feb;210:41-47.
5. Shang X, et al. Associations of ophthalmic and systemic conditions with incident dementia in the UK Biobank. Br J Ophthalmol. 2021 Sep 13;bjophthalmol-2021-319508.
6. "망막변성 이해하기 캠페인_황반변성의 위험인자들" 후생신보, 2022.04.07. Available at: <http://www.whosaeng.com/116940> (Accessed: 2022.09.13)