



당뇨망막병증 치료에 Best in Class, Anti-VEGF Intravitreal Injection 루센티스

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

머리말

로슈(Roche) 계열사인 제넨텍(Genentech)의 루센티스(Lucentis[®], 성분명: 라니비주맙, ranibizumab)는 최초로 안구강(유리체강) 내로 주사하는 anti-VEGF제로 2006년 미 FDA에서 ‘습성연령관련황반변성(wet age-related macular degeneration, wet AMD) 치료’에 승인되었다. 이후 여러 차례 적응증이 추가 승인되었으며, 2017년에는 ‘전체 유형의 당뇨망막병증(all forms of diabetic retinopathy)’에도 승인되었다.



Lucentis[®](Ranibizumab 10mg/ml)

당뇨망막병증(Diabetic retinopathy)은 당뇨병의 3대 미세혈관 합병증(microvascular complication) 중 하나로 지속적인 고혈당과 이에 따른 대사 이상으로 망막의 미세혈관이 점진적으로 변형, 폐쇄되어 망막으로의 원활한 혈액 공급이 되지 못하고 혈관투과성이 증가하여 망막에서 초자체로 신생혈관이 형성되는 것을 특징으로 하는 질환이다.

신생혈관형성(Angiogenesis)은 기존의 모세혈관으로부터 새로운 모세혈관이 발아(sprouting)되어 형성되는 것을 말한다. 형성된 신생혈관은 투과성이 높고 쉽게 손상되기 때문에 혈액성분들이 쉽게 누출되어 결국에는 섬유아세포, 교세포, 세포의 기질로 이루어진 결체조직이 신생혈관막을 형성하여 망막을 견인하고 파괴하게 된다.

현재까지 밝혀진 신생혈관촉진인자 중 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 망막색소상피 및 다른 안구 조직에서 분비되는 대표적인 싸이토카인(cytokine)이다. 따라서 VEGF를 억제하면 신생혈관형성을 차단할 수 있으며, 이에 해당하는 anti-VEGF제로 루센티스(ranibizumab), 아일리아(aflibercept)가 있다. 이중 아일리아는 현재 '전체 유형의 당뇨망막병증의 치료'에 승인되지 않았다.

지금까지 anti-VEGF는 당뇨황반부종(diabetic macular edema, DME)에만 승인되어 있어 당뇨망막병증환자에서 제한적으로 사용되었다. 이제부터 DME 유무에 관계없이 당뇨망막병증에 사용할 수 있는 루센티스의 등장은 이들 환자들에게 큰 희망을 줄 것으로 예상한다.

당뇨망막병증(Diabetic retinopathy)이란 어떤 질환인가?

당뇨망막병증(DR)은 당뇨병의 3대 미세혈관 합병증(microvascular complication) 중 하나로 지속적인 고혈당과 이에 따른 대사 이상으로 망막의 미세혈관이 점진적으로 변형, 폐쇄되어 망막으로의 혈액 공급이 원활하게 이루어지지 못하고 혈관투과성이 증가하여 망막에서 초자체로 신생혈관이 생성되는 것을 특징으로 하는 질환이다. 이 질환은 심한 시력손상이나 실명을 초래할 수 있으며, 당뇨병의 유병기간, 고혈당, 연령, 동반 질환(고혈압, 빈혈, 고지혈증 등), 임신, 흡연, 음주 등이 위험 인자로 알려져 있다.

DR은 비증식당뇨망막병증(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)과 증식당뇨망막병증(proliferative diabetic retinopathy, PDR)으로 나눈다.

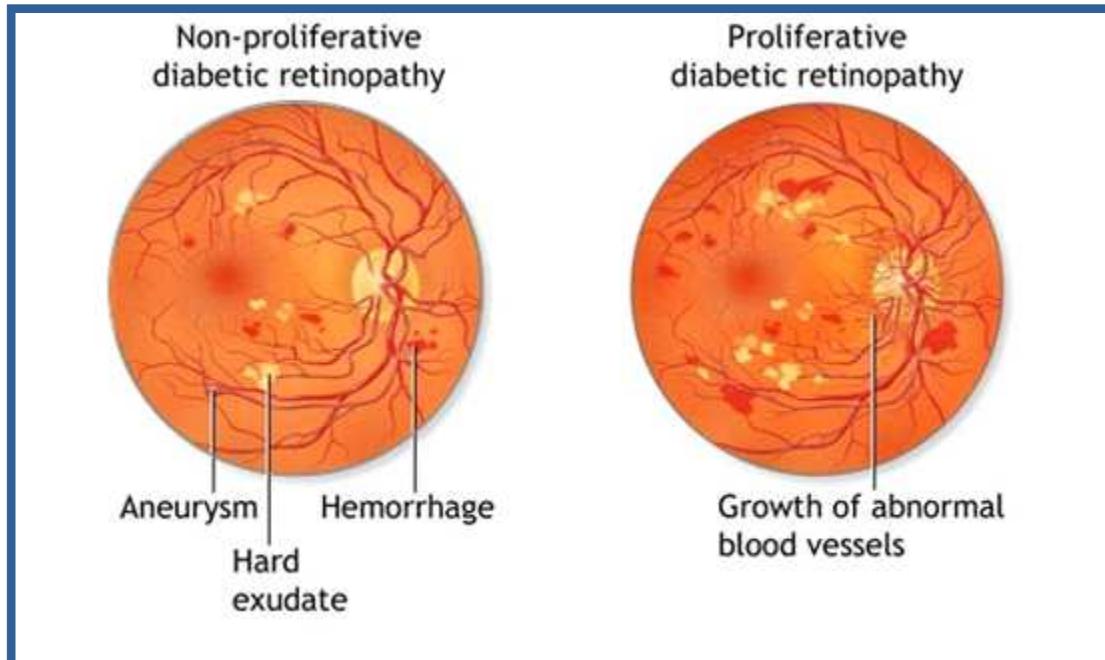
비증식당뇨망막병증(NPDR)은 병변이 망막 내 국한되어 있으며 주로 미세혈관류, 망막 내 출혈, 경성 삼출물, 망막부종, 혈관이상, 면화반(cotton-wool patch), 망막 내 미세혈관 이상 등의 소견을 보인다. NPDR은 작은 혈관의 장애와 폐쇄로 진행성인 소혈관병증을 나타내며 더욱 진행하면 망막출혈을 일으키고 혈관에서 새어나온 혈장이 망막부종을 발생시켜서 지방질이 침착되어 삼출물로 남게 된다.

특히 시력에 관여하는 중심부에 망막부종, 허혈 그리고 삼출물이 침착되면 중심시력이 장애되기도 하나 대부분 늦게까지 좋은 시력을 유지하는 경우가 많다. 하지만 계속적인 모세혈관 폐쇄로 허혈 상태가 되어 면화반이 나타나면 증식당뇨망막증의 전(前) 단계이며 약 50%의 환자에서 증식당뇨망막증으로 진행되므로 주의 깊게 검사를 해야 한다.

또한 증식당뇨망막병증(PDR)은 망막에서 초자체로 신생혈관이 생성, 유입되어 초자체 출혈과 심한 견인성 망막박리로 시력상실 등 심각한 시력장애를 초래할 수 있는 상태로 망막 신생혈관, 초자체 출혈, 섬유조직 증식 등의 소견을 보인다. PDR은 신생혈관이 있고 망막혈관이 유리체 내로 증식되어 침투할 때 이를 증식 망막병증이라 한다.

신생혈관은 망막혈관 주위에 생기며 유리체 후면으로 증식하고, 유리체가 망막에서 들떠서 혈관이 터져 유리체 내로 흘러나와 갑작스런 시력 저하를 나타낸다. 유리체로 증식된 신생혈관은 섬유성 변화를 일으켜 팽팽한 섬유성 끈을 형성하여 열공망막박리를 일으키기도 한다. PDR이 잘 치료되지 않으면 시력 예후는 좋지 않고, 시신경 유두 부근에 신생혈관이 생기면 더욱 나쁘다.

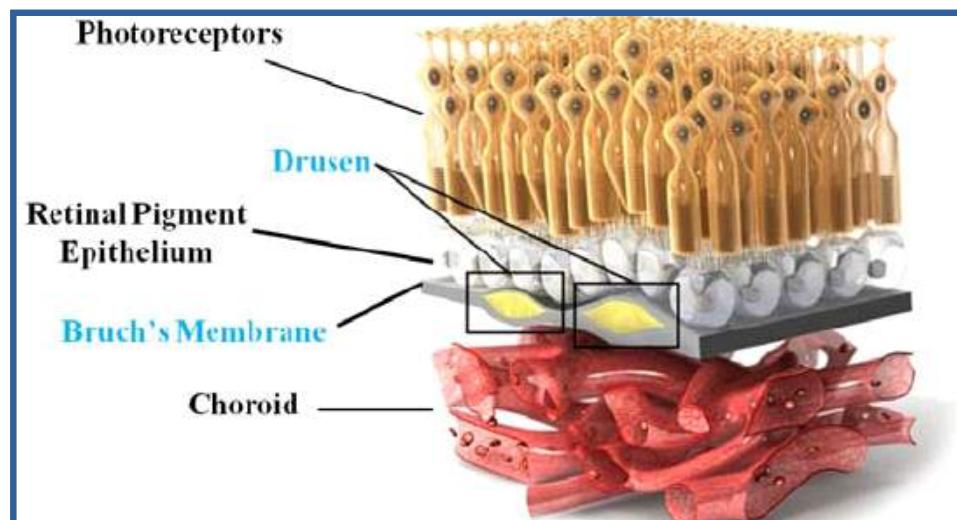
아울러 당뇨황반부종(diabetic macular edema, DME)은 DR으로 인한 시력손상의 가장 흔한 원인 중 하나이며, 모든 당뇨병 환자의 약 10%에서 발생하고 이중 40%는 황반중심을 침범한다. 황반부종은 황반 중심으로부터 유두지름(1,500 μm) 이내에 망막이 두꺼워져 있거나 분명한 경성 삼출물이 있을 때를 말하며 내측 혈액-망막 장벽의 파괴로 체액과 혈장 성분이 망막 전층으로 누출되어 망막의 두께가 두꺼워지고 황반에 고임으로써 일어난다.



Diabetic Retinopathy(출처: www.womenfitness.net)

연령관련황반변성(Age-related macular degeneration, AMD)이란 어떤 질환인가?

연령관련황반변성(AMD)은 황반(망막의 중심부위, macula)의 망막색소상피(retinal pigment epithelium)와 부르크막(Bruch's membrane) 및 맥락막(choroid)모세혈관의 변성(degeneration)을 특징으로 하는 만성질환이다. 망막색소상피는 영양분 재순환 및 노폐물의 처리를 담당하고, 브루크막은 5층으로 된 구조물로 망막색소상피와 맥락막 사이에 끼어 있다. 가장 안쪽층은 망막색소상피의 기저막이고 가장 바깥쪽은 맥락막 모세혈관내피세포의 기저막이다. 즉 AMD는 망막색소상피와 부르크막 및 맥락막모세혈관 복합체에 발생한 변성질환이다.

Retinal Pigment Epithelium(출처 : www.researchgate.net)

AMD은 아직 정확히 원인이 밝혀지지는 않았지만 위험인자로 알려져 있는 것은 나이 특히 75세이후 가파른 증가를 보인다, 또한 흡연 외에도 고혈압, 비만, 유전적 소인, 과도한 자외선 노출, 낮은 혈중 항산화제 농도 등이 있다.

AMD은 위축성(non-exudative type, 건성)과 삼출성(exudative type, 습성)으로 나눈다. 전체 AMD 환자의 90%는 위축성(건성) AMD이고, 비교적 느린 속도로 진행하며 황반조직을 퇴화시켜 시력손상을 초래한다. 이는 망막색소상피-브루크막-맥락막모세혈관층 복합체의 이상으로 나타나며, 드루젠과 국소 과색소 침착, 망막 색소상피 위축, 지도형 위축(geographic atrophy) 등을 포함하는 색소이상을 특징으로 한다.

드루젠(Drusen)은 망막색소상피의 기능저하로 인하여 대사 후에 생긴 찌꺼기가 정상적으로 처리되지 못하고 망막상피세포에 쌓인 것을 말한다. 드루젠이 중요한 이유는 망막색소상피의 이상을 의미하며, 심각한 시력 저하를 일으키는 지도형 위축이나 맥락막 신생혈관의 위험성이 증가하기 때문이다. 큰 드루젠은 그 존재 자체만으로도 황반변성을 의미하며 황반변성으로 인한 시력저하의 위험인자이기도 하다.

이 AMD은 연령이 증가함에 따라 망막색소상피세포의 전반적인 기능 저하로 인하여 세포 내에 리포푸신 (lipofuscin, 대사성 노폐물)이 축적되어 세포변성이 촉진되며, 2차적으로 브루크막의 비후와 지방질의 증가 및 석회화가 나타난다. 이러한 브루크막의 변화로 인하여 망막색소상피에서의 최종 대사산물인 맥락막모세혈관으로 원활히 이동하지 못하여 드루젠이 발생한다. 또한 이 AMD은 보통 시력상실을 유발하지는 않지만 삼출성 AMD으로 발전할 수 있다.

삼출성 AMD은 망막 밑으로 맥락막신생혈관이 자라나는 질환으로 이들 혈관으로부터 혈액과 혈장이 새어나와 궁극적으로는 황반을 파괴한다. 결국 망막색소상피박리(retinal pigment epithelial detachment), 감각망

막 박리, 망막색소상피 파열 등의 증상이 나타나며 결국은 혈관성섬유반흔을 거쳐 원반반흔이 초래된다. 결국 이러한 신생혈관은 우리 눈의 망막 중에서 특히 중요한 황반부에 삼출물, 출혈 등을 일으켜 중심시력에 영향을 주며 실명을 초래하기도 한다.

망막정맥폐쇄성 황반부종(Macular edema following retinal vein occlusion)이란 어떤 질환인가?

망막정맥폐쇄증(Retinal vein occlusion, RVO)은 사상판(laminar cribrosa) 부위나 동정맥 교차부위가 혈전에 의해 막히면서 정맥관류 부위에서 망막출혈이 생기고 황반부종이나 황반부 모세혈관의 비관류, 유리체 출혈에 의해 시력저하를 일으키는 질환이다. RVO는 망막중심정맥폐쇄증(central retinal vein occlusion, CRVO)과 망막분지정맥폐쇄증(branch retinal vein occlusion, BRVO)로 나눈다.

혈전이 발생하는 기전은 명확하게 밝혀지지는 않았으나, 사상판 근처나 동정맥 교차부에서 혈관의 직경이 좁아지면서 혈류가 감소하게 되고 이와 동반된 혈관벽의 변화, 혈액의 변화 등 다양한 요소들이 작용하는 것으로 알려졌다.

따라서 망막정맥의 폐쇄는 정맥순환계의 혈류량을 증가시키고 혈류 흐름에 저항성을 증가시키게 되어 혈관내피세포(혈액-망막 장벽)의 직접적 손상 및 망막의 허혈성 손상을 유발하게 된다. 망막의 허혈성 손상으로 인해 증가된 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 전안부와 안저에 신생혈관형성을 촉진하고 혈관내피세포의 투과성을 증가시켜 황반부에 부종을 유발한다.

병적근시로 인한 맥락막신생혈관형성(Myopic choroidal neovascularization, mCNV)이란 어떤 질환인가?

병적근시(Myopia)는 안구의 축(길이)이 비정상적으로 길어져 공막, 맥락막, 브루크막, 망막색소상피 등의 변성을 가져온다. 병적근시로 인한 변성 중 시력을 위협하는 가장 흔한 원인은 맥락막신생혈관, 맥락막위축, 망막박리 등으로 알려져 있다. 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관은 병적근시 환자의 5~10%에서 발생한다.

변성근시(Degenerative myopia)는 굴절력 이상으로 후극부의 점진적인 맥락막변성을 특징으로 하며 색소상피와 맥락막의 위축, 후포도종(posterior staphyloma), 브루크막의 락카칠 균열(lacquer crack), 망막하출혈, 맥락막신생혈관형성 등의 발생으로 시력이 저하된다. 이중 맥락막 신생혈관형성은 변성근시의 10% 정도에서 발생하여 급격한 시력저하를 일으키고, 자연경과 관찰 시 일반적으로 시력예후가 나쁘다.

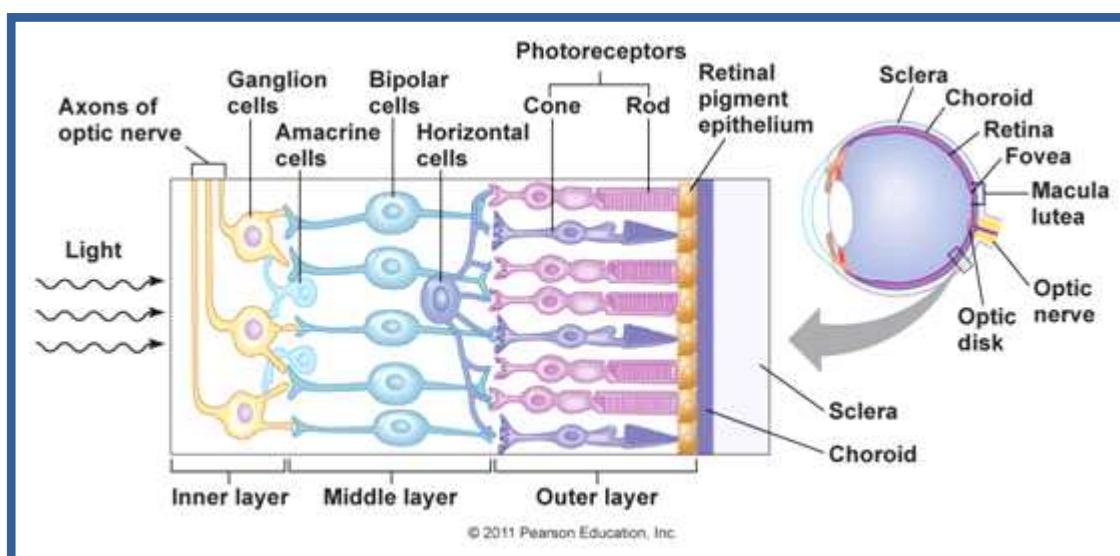
변성근시에 동반된 맥락막혈관신생은 맥락막모세혈관의 혈류저하로 인한 순환장애, 맥락막위축과 일부 혈관의 폐쇄로 비교적 크기가 작은 신생혈관을 형성한다. 이런 이유로 나이관련황반변성에서 동반된 맥락막신생혈관에 비해 활성이 약하고 자연퇴행의 가능성성이 높다.

망막(Retina)이란 무엇인가?

망막은 우리 눈에 들어온 빛을 전기신호로 바꾸어 신경을 통하여 뇌에 전달하는 역할을 하므로 눈에서 가장 중요한 부분이라 할 수 있다. 이러한 기능을 수행하기 위하여 망막은 10개의 층, 0.1mm~0.23mm의 두께, 1억개가 넘는 빛감지세포(광수용체세포, photoreceptor cell), 백만개가 넘는 시신경세포(optic nerve), 그리고 이들을 연결하는 전선 역할을 하는 수 많은 세포로 이루어져 있다. 특히 망막의 중요한 역할을 담당하는 망막의 중심부(area centralis)는 임상적으로 후극부(posterior pole)이라고 불리우며 중심와(fovea)를 황반(macular lutea)이라 한다.

이와 같이 망막은 우리 몸에서 가장 정교한 조직중의 하나이다. 우리 뇌세포중 약 30%가 망막이 보내는 시각정보를 처리하는데 사용된다고 알려져 있다. 이런 망막에 질병이 발생하면 당연히 시력과 시야에 문제가 생기게 된다. 대표적인 망막질환으로는 당뇨망막병증, 연령관련황반변성, 망막혈관폐쇄, 망막색소변성 그리고 망막박리 등이 있다.

특히 망막의 신생혈관은 당뇨병 환자의 망막에서 망막모세혈관 기저막의 비후, 혈관주위 세포의 소실, 미세동맥류의 발생 등 모세혈관의 변화가 나타난 후 시간이 경과함에 따라 광범위한 모세혈관 비관류에 이어 나타난다. 이러한 신생혈관은 당뇨망막병증, 연령관련황반변성, 망막혈관폐쇄 등에 주요한 병인이 된다.



Retina(출처: www.pinterest.co.uk)

당뇨망막병증(Diabetic retinopathy)의 발병 기전은 무엇인가?

1. 생화학적인 기전

당뇨망막병증(미세혈관 합병증)은 고혈당의 정도 및 지속시간과 관련이 있고 고혈당의 엄격한 조절을 통해 합병증 발생을 지연시킬 수 있다. 세포 내로 유입된 과량의 포도당이 알도스환원효소(aldose reductase)에 의해 솔비톨(sorbitol)로 전환(sorbitol pathway)되어 상당기간 세포내에서 축적되고 세포 내 삼투압을 높여 세포손상을 일으킬 수 있다.

또한 포도당에 의한 단백질의 아미노산에 당화반응(glycosylation)은 비효소적으로 일어나며 포도당 농도에 비례하여 증가한다. 생성된 당화 단백질은 여러 화학반응을 거쳐 복잡한 최종 당화산물(advanced glycation end products, AGE products)이 되는데, 이 물질은 시간이 흐를수록 축적되고 혈당이 정상화되어도 조직 내 농도가 정상적으로 돌아오지 않고 미세혈관 합병증과 연관이 있을 것으로 알려져 있다.

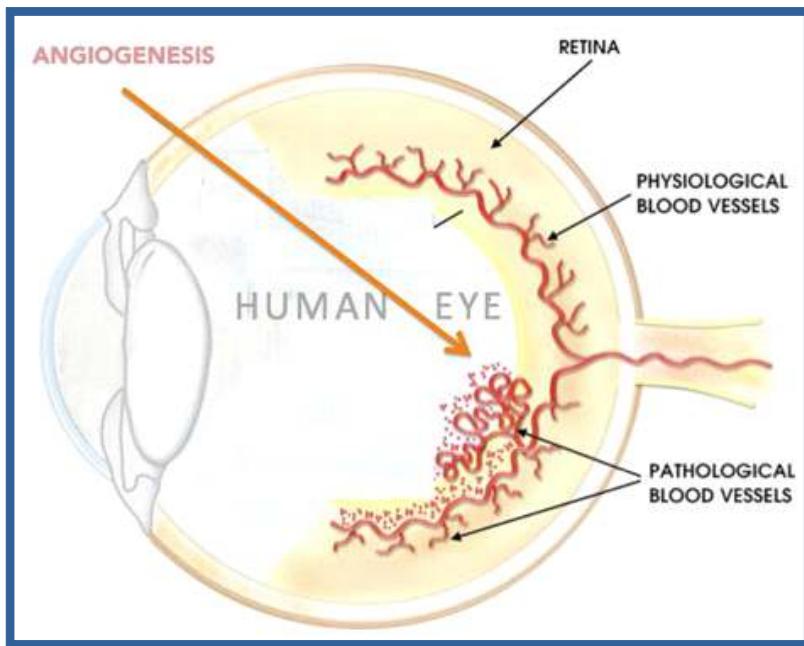
아울러 당뇨병 환자에서 포도당의 대사이상은 지질의 대사이상을 초래하여 증가된 인지질 대사물질인 디아실글리세롤(diacylglycerol, DAG)도 증가된다. 증가된 디아실글리세롤을 처리하기 위해 단백카이네이즈 C(protein kinase C, PKC)가 활성화(DAG-PKA pathway)되어 매질에 있는 다양한 세포에 영향을 주게 되고 혈관의 투과성, 수축력, 혈액응고, 혈류호르몬 분비와 성장인자들의 분비를 비롯한 혈관 기능에 대한 다양한 변화를 일으켜서 기저막의 합성과 변화를 주게 된다.

2. 혈액역학적인 기전

당뇨병환자에서 적혈구의 유연성이 줄어 적혈구의 형태가 변화하는데 많은 시간이 걸리고 혈류속도가 늦어지고 혈액점도가 증가되어 혈관내피세포에 손상을 주게 된다. 또한 당화혈색소 상승은 적혈구의 산소해리를 감소시켜 저산소상태를 가져오게 한다.

3. 신생혈관형성(Angiogenesis)의 기전

신생혈관형성은 기존의 모세혈관으로부터 새로운 모세혈관이 발아되어 형성되는 것을 말한다. 망막모세혈관의 폐쇄로 저산소증이 발생하면 유리체내 혈관내피세포성장인자 등의 증가로 신생혈관 형성이 자극된다. 형성된 신생혈관은 투과성이 높고 쉽게 손상되기 때문에 혈액성분들이 쉽게 누출된다. 결국에는 섬유아세포(fibroblast), 교세포(glial cell), 세포의 기질(matrix)로 이루어진 결체조직이 신생혈관막을 형성하여 망막을 견인하고 파괴하게 된다.

Retinal Angiogenesis(출처: www.retinaglobal.org)

현재까지 밝혀진 망막색소상피 및 다른 안 조직에서 분비되는 혈관신생 촉진인자들은 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF), 유아세포성장인자(fibroblast growth factor, FGF), 인슐린양성장인자(insulin-like growth factor, IGF-I), 변형성장인자(transforming growth factor alpha & beta, TGF- α & TGF- β), 혈소판유래성장인자(platelet derived growth factor, PDGF), 결합조직성장인자(connective tissue growth factor, CTGF), 태반성장인자(placental growth factor), 간세포성장인자(hepatocyte growth factor), 인터루킨-8(interleukin-8), 안지오포에틴(angiopoietins) 등이 있다.

한편 신생혈관 억제인자로는 안지오스타틴(angiostatin), 엔도스타틴(endostatin), 혈전 형성을 억제시키는 물질 III(antithrombin III), 트롬보스폰딘(thrombospondin), 혈소판인자-4(platelet factor-4), 가용성혈관내피세포성장인자수용체-1(soluble VEGF receptor-1), 색소 상피성 인자(pigment epitheliumderived factor, PEDF) 등이 있다.

정상의 경우 신생혈관 억제인자와 신생혈관 촉진인자가 균형을 이루어 신생혈관이 억제되고 있으나 이 균형이 파괴될 때 신생혈관이 형성하게 된다.

혈관내피성장인자(Vascular endothelial growth factor, VEGF)는 무엇인가?

혈관내피성장인자(VEGF)는 신생혈관형성 유도물질 중 가장 중요한 역할을 한다. VEGF는 1989년 소 뇌하수체 소포세포(bovine pituitary follicular cells)로 조성된 배지에서 혈관내피세포에 특이적인 성장인자를 분리하였으며 1948년 처음 factor X라고 명명하였다. VEGF는 heparin에 결합된 당단백으로 강력한 혈관생성,

유사분열 촉진물질이며 혈관내피세포에 대해 높은 혈관투과성을 보인다. VEGF는 주로 망막내피세포(retinal endothelial cells), 망막색소상피(retinal pigment epithelial cells)에서 분비되고, 이들 수용체들은 맥락막모세혈관, 망막모세혈관, 망막색소상피 등에 분포한다.

만약 허혈(ischemia)이 발생하면 망막내피세포, 망막색소상피세포, 망막주위세포(retinal pericytes) 내의 mRNA의 VEGF 양이 증가한다. 혈류량의 감소(망막중심정맥폐쇄증, 경동맥 폐쇄증 등), 망막모세혈관 감소(당뇨망막병증, 방사선 망막증 등), 말초혈관 미형성 또는 협착(미숙아 망막증, 겸상적혈구증 등), 망막색소상피로부터 맥락막 혈류공급 분리(망막박리) 등은 모두 상대적인 망막 허혈을 유발한다. 이러한 허혈은 망막주위세포, 망막내피세포, 망막색소상피세포 이외의 가능한 모든 세포내의 VEGF의 합성과 분비를 촉진하여 신생혈관이 형성된다.

따라서 VEGF의 기능을 억제하여 신생혈관형성을 막기 위해 항혈관내피성장인자(anti-VEGF) 안내강 주입술(intravitreal implant)을 시도할 수 있는데 이에 사용되는 대표적인 약제로 ranibizumab, afibbercept, bevacizumab, 등이 있다.

당뇨망막병증에 대해 어떤 약물요법이 있는가?

당뇨망막병증의 발생이나 진행에 있어 가장 중요한 역할을 하는 것은 VEGF이다. 레이저 치료는 증식당뇨망막병증을 가진 눈에서 허혈 부위를 감소시키고 신생혈관의 발생이나 출혈을 억제시키는 것으로 고위험 당뇨망막병증 환자에서 급격한 시력 상실을 막는 데 현재까지 보편적으로 사용되어온 치료이다. 하지만 당뇨황반부종이 있는 경우 국소 레이저(focal laser) 치료 후 시력 호전이 어렵고 황반부종의 재발과 레이저 적응증이 제한되어 있어 이를 보완하기 위한 다른 치료 방법들이 집중적으로 연구되어 왔다.

이러한 당뇨망막병증 치료에 새롭게 2000년 verteporfin(Visudyne®) 주사를 이용한 광역학치료(photodynamic therapy)가 소개되었고, 이후 2006년 미 FDA에서 루센티스(Lucentis®)를 최초의 항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) 유리체강 내 주입술로 '연령관련황반변성'에 승인하면서 획기적인 변화를 가져왔다.

광역학치료의 치료목적이 더 이상 악화되지 않게 하는 것이 목적이었다면, anti-VEGF는 시력의 보존과 더불어 어느 정도 시력향상을 가져오는 치료법이기에 처음으로 시력향상을 목적으로 한다. 이 약제는 환자마다 효과가 다르게 나타나 이를 예측할 수 있는 인자들에 대한 연구가 계속되고 있다.

스테로이드 유리체강 내 주사는 어떤 약제인가?

스테로이드 유리체강 내 주사는 VEGF를 억제하면서 당뇨망막병증 환자의 망막에서 만성적인 염증상태를 호전시키기 위해 널리 사용되고 있다. 최근 유리체강 내 주사용으로 보존제 없는 dexamethasone이 개발되고 한 번 주사 후 장기간 효과를 나타내는 dexamethasone 유리체강 내 삽입물(dexamethasone intravitreal implant)이 임상에서 사용되기 시작하여 한 번의 시술로 장기간의 황반부종 감소효과를 기대할 수 있게 되었다. 하지만 안압 상승이나 백내장 등 스테로이드 약 자체에 따른 부작용에 대한 치료나 이에 대한 보완이 필요하다.

항혈관내피세포 성장인자(Anti-VEGF) 유리체강 내 주사는 어떤 약제인가?

유리체강 내 주사용 anti-VEGF제에는 ranibizumab, afibbercept, bevacizumab이 있으며, ranibizumab와 afibbercept는 '신생혈관성(습성)연령관련 황반변성의 치료, 당뇨황반부종에 의한 시력 손상의 치료, 망막정맥 폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료, 병적근시로 인한 맥락막신생혈관형성에 따른 시력 손상의 치료'에 동일하게 승인되었고, '전체 유형의 당뇨망막병증의 치료'에는 ranibizumab 만 승인되었다.

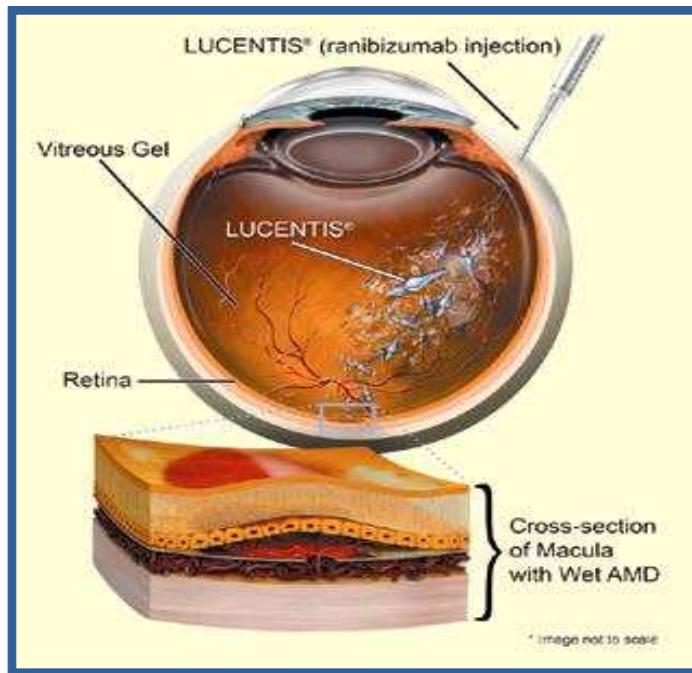
Bevacizumab(Avastin[®])는 비록 안과 영역에서 개발된 약제는 아니지만 다른 VEGF 억제제들과 비교하여 황반부종의 감소나 신생 혈관들의 억제에 있어 거의 동등한 효과를 나타낸다.

이 약제들을 주입술 후 생길 수 있는 안과적 합병증으로는 감염(안구내염), 망막박리, 유리체 출혈, 백내장, 수정체 이탈, 약제 독성, 결막하 출혈, 시력저하 등이 있을 수 있으며 전신적 증상으로는 고혈압, 피곤, 두통, 식욕 감소, 인후통, 설사, 백혈구 감소 등이 있을 수 있다.

▲ Ranibizumab(라니비주맙, 제품명: 루센티스, Lucentis[®])

로슈(Roche) 계열사인 제넨텍(Genentech)의 루센티스(Lucentis, 성분명: 라니비주맙, ranibizumab)는 최초로 안구강(유리체강) 내로 주사하는 anti-VEGF제로 2006년 미 FDA에서 '습성연령관련황반변성(wet age-related macular degeneration) 치료'에 승인되었다. 이후 2010년 '망막정맥폐쇄성황반부종(macular edema following retinal vein occlusion)', 2012년 '당뇨황반부종(diabetic macular edema, DME)', 2015년 '황반부종 환자에서 당뇨망막병증(diabetic retinopathy in people with diabetic macular edema)', 2017년 1월 '병적근시로 인한 맥락막신생혈관형성(myopic choroidal neovascularization)'이 차례로 승인되었다. 최근 2017년 4월 '모든 유형의 당뇨망막병증(all forms of diabetic retinopathy)'에도 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

모든 유형의 당뇨망막병증이란 당뇨황반부종을 동반하거나 동반하지 않는 모든 경우를 의미한다. 이 약제는 마취제 점안 후 각막 윤부에서 3.0mm 떨어진 곳에 주사기로 유리체강 내로 월 1회 0.3mg(0.05ml)주입한다.



Ranibizumab Intravitreous Injection(출처: www.ophthalmologymanagement.com)

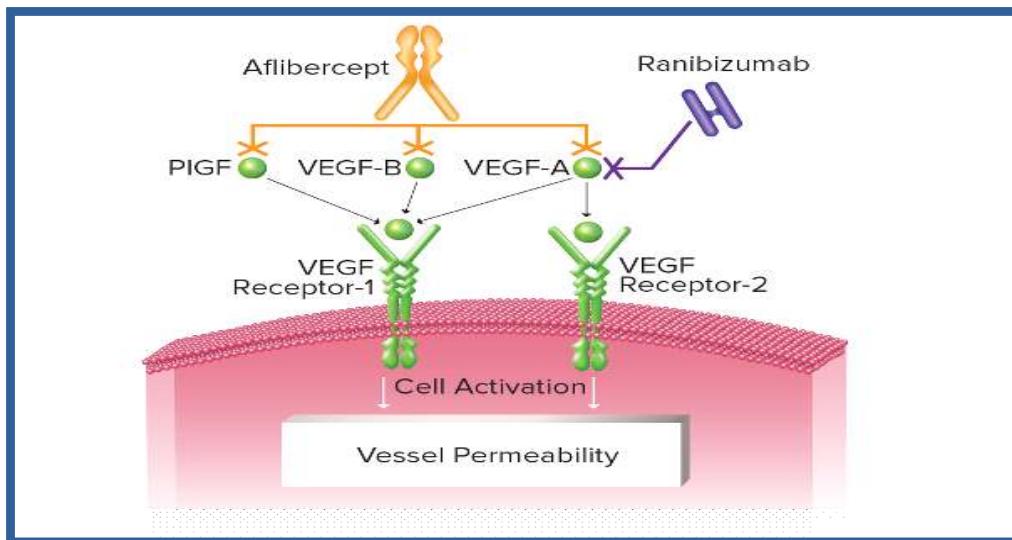
▲ Afibercept(아플리버셉트, 제품명: 아일리아, Eylea®)

Afivercept는 VEGF 수용체에 결합하는 재조합 융합단백질(recombinant fusion protein)이다. 이 약제는 2011년 미 FDA에서 '신생혈관성(습성)연령관련 황반변성의 치료'에 처음 승인되었다. 이후 이후 여러 차례 적용증이 추가 승인되었으며, 현재 국내에서는 루센티스와 동일하게 적용증을 가지고 있다.

루센티스는 어떤 약리기전을 가지고 있는가?

루센티스는 안과 영역에서 처음으로 개발된 인간화 단클론항체(monoclonal antibody)로써 VEGF-A에 결합하는 고친화도 chimeric molecule를 VEGF-A의 활성화 형태에 결합시켜 VEGF-A의 생물학적 기능(신생혈관형성)을 효과적으로 억제한다.

이 약제는 1989년 처음 VEGF A를 만드는 유전인자를 발견하고, 그것을 통해 VEGF-A를 만들어내는데 성공하였다. 이후 VEGF-A가 신생혈관형성에 중요한 역할을 할 것이라고 확신하고 면역글로불린 g의 일부조각(recombinant humanized IgG1 kappa isotype)을 이용하여 신생혈관을 억제하는 항체를 제조하게 되었다.



Ranibizumab and Aflibercept(출처: www.scienceofdme.org)

루센티스의 허가임상 중 당뇨망막병증(diabetic retinopathy, DR)에 대한 Study D-3 임상연구는 어떻게 진행되었는가?

루센티스의 안전성 및 유효성 허가임상연구는 Study D-1, Study D-2 및 Study D-3로 나누어 진다. Study D-1과 Study D-2는 당뇨황반부종(diabetic macular edema, DME)에 대한 임상연구이며, Study D-3이 당뇨망막병증(diabetic retinopathy, DR)에 대한 임상연구이다.

Study D-3의 연구결과를 토대로 루센티스가 DME 를 동반하거나 또는 동반을 진단받지 않은 DR의 치료제로 미 FDA 승인을 받았다. 이번 적응증 확대는 미국국립안연구소의 지원을 받은 당뇨망막병증 임상연구네트워크(The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network's, DRCR.net)의 Protocol S 임상연구 자료를 근거로 이루어 졌다.

Study D-3 임상연구는 당뇨황반부종(DME) 유무와 관련없이 증식성 당뇨병성 망막병증 환자 305명을 대상으로 루센티스와 무작위, 활성 대조군(범망막 또는 산란 레이저 광응고술, panretinal or scatter photocoagulation, PRP)을 비교하여 2년간 시행하였으며, 질병 중증도에 관한 척도 점수(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-Diabetic Retinopathy Severity Scale, ETDRS-DRSS)로 평가하였다.

2년간 연구결과, DME가 없는 당뇨망막병증(eyes without baseline DME)의 경우 루센티스 투여군은 두 번째 단계에서 37.8% (n=56/148), 세 번째 단계에서 28.4% (n=42/148)의 개선을 보였다.

또한 DME가 있는 당뇨망막병증(eyes with baseline DME)의 경우, 루센티스 투여군은 두 번째 단계에서 58.5% (n=24/41), 세 번째 단계에서 31.7% (n=13/41)의 개선을 보였다.

아울러 보고된 이상반응은 과거에 실시된 연구들에서 관찰된 결과와 일치했다. 가장 흔한 이상반응은 결막출혈, 눈 통증, 비문증, 안압 증가 등이며 중증 부작용으로는 안내염, 망막박리 등이 발생할 수 있다.

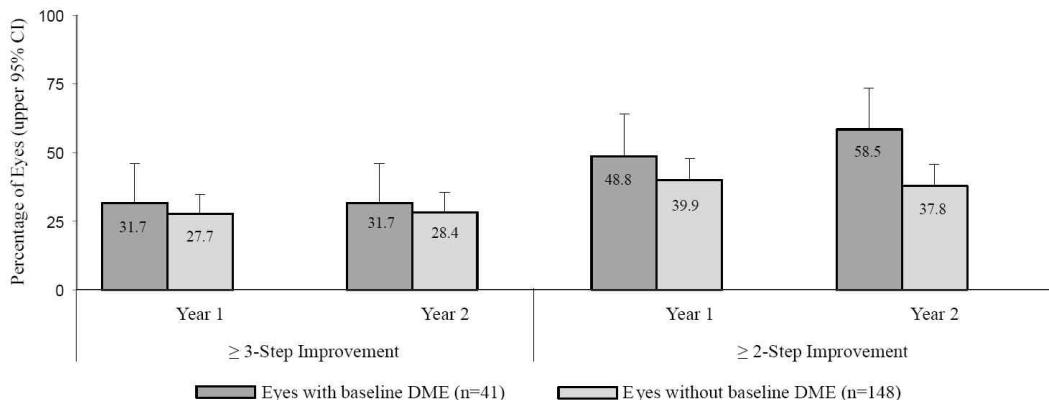
Table 8

Proportion of Eyes with \geq 3-Step and \geq 2-Step Improvement from Baseline in ETDRS-DRSS at Year 2 in Study D-3

LUCENTIS group		
Outcome Measure (in ETDRS-DRSS)	Eyes with Baseline DME n = 41	Eyes without Baseline DME n = 148
\geq 3-step improvement from baseline	13 (31.7%)	42 (28.4%)
95% CI for percentage	(17.5%, 46.0%)	(21.1%, 35.6%)
\geq 2-step improvement from baseline	24 (58.5%)	56 (37.8%)
95% CI for percentage	(43.5%, 73.6%)	(30.0%, 45.7%)

Figure 8

Proportion of Eyes in the LUCENTIS group with \geq 3-Step and \geq 2-Step Improvement from Baseline in ETDRS-DRSS at Year 1 and Year 2 in Study D-3



결론

당뇨망막병증은 당뇨병과 관련된 가장 흔한 눈 합병증이며, 미국에서 25~74세 성인의 가장 주된 실명 원인 이 되는 질환이다. 지금까지 당뇨망막병증에 시행되었던 치료는 레이저광응고술, 방사선치료, 광역학요법, 그리고 황반전위술과 같은 수술적 치료가 전부였다.

2006년 최초로 신생혈관형성을 억제하는 anti-VEGF 루센티스(Ranibizumab®) 유리체강 내 주사 (intravitreal injection)가 습성연령관련황반변성 치료제로 소개된 후 최근 10년 동안 당뇨망막병증의 진단이나 치료에 있어서 획기적인 발전들이 있어 왔다. 최근 루센티스는 당뇨망막병증(diabetic retinopathy)에도 승인되면서 당뇨황반부종의 유무에 관계없이 모든 당뇨망막병증에 사용하게 되는 성과를 이루었다.

루센티스는 많은 임상연구 결과들에서 신생혈관형성 억제와 황반부종을 감소시켜 시력 향상이나 유지에 효과적인 것으로 발표되었다. 하지만 주사 후 황반부종 재발이 흔해 반복 주사에 따른 비용이나 감염 등 여러 가지 제한점이 있어 앞으로 이에 대한 보완이 필요하다는 점이 제기되고 있다.

루센티스는 일부 적응증의 경우 환자별로 치료에 대한 반응이 다를수 있기 때문에 월 1회 사용 후 전문가의 모니터링을 통해 추가 주사를 예상하여야 한다는 번거러움이 있다. 또한 유리체강 내 주사라는 점에서 결막출혈, 안통, 비문증과 같은 비교적 가벼운 합병증들이 생길 수 있고, 망막박리, 안내염과 같이 심한 합병증도 드물게 발생할 수도 있다.

앞으로 루센티스를 포함한 anti-VEGF제들이 유리체강 내 반감기를 더 길게 연장시키는 연구가 진행되어 현재보다 더욱 오랫동안 약물을 방출되는 지속형 약제의 개발되길 기대하며, 이는 흔한 재발 및 주사시 감염 등 부작용 발생을 좀 더 줄일 수 있고 가격도 좀 더 저렴해질 것으로 판단된다.

참고자료

국내 허가사항

미 FDA 허가사항

대한내과학회지: 제 89 권 제 3 호 2015

대한안과학회지 2012년 제 53 권 제 9 호

J Korean Med Assoc 2007; 50(8): 731 - 735

각종 인터넷 자료