

신생혈관녹내장에서 아메드밸브삽입술의 장기 결과와 베바시주마의 전방내 주사 효과

김종진 · 신재필

경북대학교 의학전문대학원 안과학교실

목적: 당뇨병망막병증의 유리체절제술 후 발생한 신생혈관녹내장에서 아메드밸브삽입술의 장기 수술결과와 전방내에 주입한 베바시주마의 효과를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 당뇨병망막병증으로 유리체절제술 후 발생한 신생혈관녹내장에서 아메드밸브삽입술을 시행한 57안에서 술 중 베바시주마를 전방내로 주사한 경우와 주사하지 않은 경우로 나누어 비교하였다. 술 전 및 술 후 최대교정시력, 안압, 안압약의 개수를 비교하고, 수술 성공률, 합병증, 위험인자 등을 분석하였다.

결과: 아메드밸브삽입술의 누적 성공률은 1, 2, 3, 5년에 각각 87.7%, 78.8%, 70.5%, 61.6%였다. 최대교정시력, 안압 및 안압약의 사용 개수는 두 군 모두 술 전에 비해 술 후 통계적으로 유의하게 감소하였으나 두 군 간에 차이는 없었다. 술 중 전방내로 베바시주마 주사를 시행한 경우 유의하게 술 후 고안압기가 적게 나타났으나, 수술성공률 및 안압조절에는 유의한 영향을 주지 않았다.

결론: 당뇨병망막병증의 유리체절제술 후 발생한 신생혈관녹내장에서 아메드밸브삽입술은 장기간 동안 우수한 결과를 보여주었으며 전방내로 주사한 베바시주마는 수술결과에 영향이 없었다.

〈대한안과학회지 2013;54(5):757-765〉

증식당뇨망막병증 환자들에서 유리체절제술을 시행한 경우 유리체출혈, 전인망막박리, 열공망막박리, 앞유리체섬 유혈관증식, 홍채혈관신생 및 신생혈관녹내장 등이 합병증으로 발생할 수 있다.¹⁻⁷ 이 중 신생혈관녹내장은 섬유화조직의 전방내 증식으로 섬유유착과 주변홍채앞유착을 유발하여 점진적인 폐쇄각녹내장 증상을 일으키는 질환으로 난치성 녹내장에 포함되며² 당뇨병망막병증의 유리체절제술 후 2-18%에서 발생하는 것으로 보고되고 있다.¹⁻⁷ 이러한 난치성 녹내장의 치료에 방수유출장치가 효과적인 방법으로 대두되고 있으며,^{8,9} 그 중 아메드밸브삽입술은 신생혈관 녹내장과 같은 난치성 녹내장에서 좋은 결과를 보여주었다.¹⁰⁻¹⁷ 또한 아메드밸브와 같이 밸브를 가진 방수유출장치는 술 후 저안압, 전방소실 등의 합병증이 적다.^{8,9}

신생혈관녹내장 환자에서 방수와 유리체내 혈관내피세포성장인자의 농도가 높다고 알려졌으며, 이는 혈관내피세포성장인자가 신생혈관녹내장에서 안구내 신생혈관의 형성에 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다.¹⁸ 이러한 혈관내

피세포성장인자를 억제하기 위해 신생혈관녹내장 환자에서 아메드밸브 삽입 1-2주 전에 bevacizumab을 유리체강내로 주입할 경우 성공적인 수술을 위한 보조시술로 효과적이라는 보고가 있다.¹⁹ 또한 bevacizumab의 유리체강내 주사와 마찬가지로 전방내 주사도 홍채혈관신생 및 전방각신생혈관의 퇴화와 신생혈관 억제 및 안압하강에 효과적이라고 알려졌다.²⁰⁻²³ 그러나 신생혈관녹내장에서 아메드밸브 수술 시에 보조적으로 사용한 bevacizumab의 효과가 장기간의 수술결과에 대해 미치는 영향에 대해서는 별로 알려진 바가 없다.

본 연구에서는 난치성 녹내장 중 특히, 증식당뇨망막병증의 유리체절제술 후 신생혈관녹내장이 발생한 환자들에게서 아메드밸브삽입술을 시행한 후 장기간의 결과에 대해 분석하고자 하였으며 아메드밸브삽입술 시에 동시에 시행한 전방내 bevacizumab 주입이 수술결과에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2002년 1월부터 2010년 8월까지 본원에서 증식당뇨망막병증으로 유리체절제술을 시행한 후 신생혈관녹내장이 발생하여 아메드밸브삽입술을 시행하고 12개월 이상 경과 관찰이 가능하였던 57명(57안)을 대상으로 의무기록을 후

■ 접수 일: 2012년 10월 5일 ■ 심사통과일: 2012년 12월 7일
■ 게재허가일: 2013년 3월 25일

■ 책임저자: 신재필

대구광역시 중구 동덕로 130
경북대학교병원 안과
Tel: 053-200-5817, Fax: 053-426-6552
E-mail: Jps11@hanmail.net

향적으로 분석하였다. 모든 환자에서 백내장 수술은 유리체 절제술 이전 혹은 유리체절제술 당시 시행하였다. 신생혈관 녹내장은 지속적으로 안압이 22 mmHg 이상으로 유지되면서 홍채혈관신생이나 전방각혈관신생이 확인된 경우로 진단하였다. 이들 환자 중 최대약물요법으로도 안압이 조절되지 않는 환자를 대상으로 아메드밸브삽입술을 시행하였다. 아메드밸브삽입술 후 12개월이 경과하지 않은 경우와 아메드밸브삽입술 전 시력이 광각무인 경우는 조사대상에서 제외하였으며 경과관찰 도중 유리체출혈 등으로 인해 유리체 세척술과 더불어 실리콘유를 주입한 경우는 대상에서 제외하였으나 아메드밸브삽입술 전에 이전 유리체절제술을 시행할 때 실리콘유를 유리체내로 주입한 경우는 대상에 포함하였다.

후향적 차트 분석을 통해 수술 당시 나이, 성별, 최대교정시력(logMAR), 안압, 사용 중인 안압약의 개수, 당뇨병의 유형, 당뇨 유병기간, 고혈압 유무, 만성신부전 유무, 유리체절제술 전에 범망막레이저광응고술의 시행 정도, 유리체절제술 후 신생혈관녹내장이 발현하기까지의 기간, 아메드밸브삽입술과 함께 전방내 bevacizumab의 주입여부 등을 조사하였다. 또한 술 후 최대교정시력 및 안압, 안압약의 사용 개수, 술 후 합병증, 관찰기간 등을 조사하였다.

아메드밸브(Ahmed valve, New World Medical Inc, Rancho Cucamonga, California, USA) 삽입술은 구후마취 혹은 테논낭침적마취하에 시행하였으며 상이측 결막을 절개하여 원부기저결막편을 만든 후 테논낭하로 Wescott scissor를 사용하여 밸브가 들어갈 공간을 확보하였다. 27 gauge cannula를 이용하여 BSS (Balanced Salt Solution) 용액으로 아메드밸브의 작동상태를 확인한 후 상직근과 외직근 사이에 밸브를 삽입하고 각막윤부에서 8 mm 떨어진 곳에 7-0 prolene으로 2군데 밸브를 공막에 고정하였다. 술 후 갑작스러운 안압하강으로 인한 합병증을 예방하기 위해 실리콘 관 내에 5-0 prolene을 넣은 후 8-0 vicryl로 결찰하고 다시 5-0 prolene을 제거하여 술 후 갑작스러운 안압 하강을 방지하였다. 전방천자를 통해 방수를 일부 제거하여 안압을 낮추고 점탄물질을 전방내로 주입하여 실리콘 관 주입시 발생할 수 있는 전방허탈을 예방한 후 실리콘관의 비스듬한 면을 위로 향하도록 해서 전방내에 약 2 mm 정도 위치할 수 있는 길이로 자른 후 각막윤부 뒤 약 1 mm 위치에서 23 gauge 바늘을 사용하여 전방을 향해 홍채면과 평행하게 천자를 하고 실리콘 관을 바늘이 들어간 부위를 따라 전방내에 위치시킨 후 10-0 nylon 봉합사로 실리콘관을 공막에 고정시켰다. 그 후 동종 공막편을 4 × 4 mm 크기로 잘라 노출된 실리콘 관을 덮고 10-0 nylon으로 네 귀퉁이를 공막에 고정하였다. 이후 결막과 테논낭을 8-0

vicryl로 봉합하였다.

일부 환자에서 bevacizumab 전방내 주입술을 시행하였다. Bevacizumab은 밸브 삽입술의 마지막 단계에서 결막을 봉합 한 후 전방내로 1.25 mg을 주사하였다. 술 후 약 8주간 0.3% Levofloxacin (Cravit®, Santen, Osaka, Japan) 안약과 1% prednisolone acetate (Pred Forte®, Allergan, Irvine, CA, USA)안약을 하루 4회 점안하였고 1% atropine sulfate (오큐트로핀®, 삼일제약)를 1-2주간 사용하였다.

아메드밸브삽입술만 시행한 경우(Control group, 35안)와 전방내 bevacizumab주사와 아메드밸브삽입술을 동시에 시행한 경우(Avastin group, 22안)로 나누었다. 각 군별로 술 후 1주, 2주, 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 24개월, 36개월, 60개월에 최대교정시력, 안압, 안압약의 사용 개수, 고안압기 여부, 술 후 발생한 합병증 등을 기록하고 분석하였다. 고안압기는 수술 후 안압이 정상적으로 전환된 후 술 후 6개월 이내에 안압약을 사용하지 않은 경우에 안압이 21 mmHg를 초과하는 경우로 정의하였다. 아메드밸브삽입술의 성공은 녹내장 약물의 사용여부와 관계없이 안압이 6 mmHg 이상이면서 21 mmHg 이하로 유지되고 시력이 광각유 이상인 경우로 정의하였다. 수술 실패는 최대허용되는 약물을 사용함에도 불구하고 2번 연속된 방문에서 안압이 21 mmHg를 초과하는 경우, 녹내장성 시신경병증으로 인하여 시력이 광각무가 되는 경우, 안압조절을 위하여 추가적인 수술이 필요한 경우, 안구위축이나 안내염 등이 발생한 경우로 정의하였다.

수술 성공률은 Kaplan-Meier 생존분석을 이용하였으며, 두 군의 비교는 Mantel-Cox 로그순위법을 이용했다. 수술 실패의 위험도를 증가하는 요인을 분석하기 위해서 Cox proportional hazard 회귀 분석법을 사용하였고, 나이, 성별, 술 전 안압, 당뇨병의 종류, 만성신부전, 안내 실리콘유의 존재 유무, 신생혈관 녹내장 유병기간, 고안압기 존재 여부, 경과관찰 도중의 유리체출혈, 전방내 bevacizumab 주사의 위험도를 조사하였다. 각 군별 아메드밸브삽입술 전 및 수술 후의 안압, 안압약의 사용 개수, 최대교정시력은 대응표본 *t*-검정을 이용하여 비교하였다. 술 전 정보는 연속변수는 *t*-검정을 이용하였고, 범주형변수는 카이제곱검정(피셔의 정확검정)을 사용하여 비교하였다. 통계학적 분석은 SPSS for windows (version 18.0, SPSS Inc., Chicago, IL)를 이용하였고, *p*값이 0.05 이하인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 분석하였다.

결 과

총 57안(57명)이 이번 연구에 포함되었으며 남자가 35

Table 1. Preoperative data of the Avastin group and the control group

	Avastin group (n = 22)	Control group (n = 35)	p-value
Age (years)	50.68 ± 10.665	49.66 ± 11.921	0.744
Sex (M/F)	15/7	20/15	0.577
Eye (OD/OS)	11/11	21/14	0.585
Type of DM (IDDM/NIDDM)	4/18	4/31	0.697
DM duration (years)	10.05 ± 8.688	10.17 ± 5.958	0.953
Hypertension [n (%)]	17 (77.27)	18 (51.43)	0.092
Chronic renal failure [n (%)]	6 (27.27)	11 (31.43)	0.776
Intraocular pressure (mm Hg)	41.05 ± 9.974	40.34 ± 11.497	0.814
BCVA (log MAR)	1.909 ± 0.956	2.113 ± 0.898	0.419
No. antiglaucoma medications	4.77 ± 0.429	4.60 ± 0.976	0.438
Lens status (n)			0.440
Phakia	0	1	
Pseudophakia	20	33	
Aphakia	2	1	
PRP status before vitrectomy (n)			0.832
No PRP	6	10	
Partial PRP	3	3	
Complete PRP	13	22	
NVG latency (weeks)	21.73 ± 21.162	22.31 ± 27.693	0.933
Intraocular SO tamponade [n (%)]	4 (18.18)	2 (5.71)	0.192

Values are presented as mean ± SD or n (%).

DM = diabetes mellitus; IDDM = insulin dependent diabetes mellitus; NIDDM = noninsulin dependent diabetes mellitus; BCVA = best corrected visual acuity; log MAR = logarithm of minimum angle resolution; PRP = panretinal photocoagulation; NVG = neovascular glaucoma; SO = silicone oil.

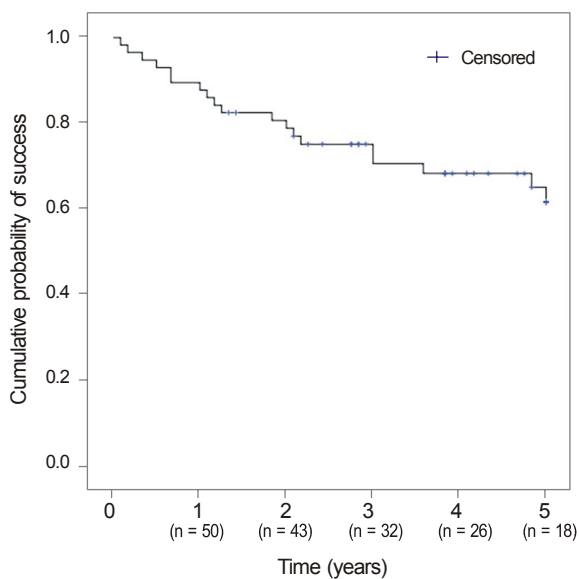


Figure 1. Cumulative probability of the surgical success after Ahmed valve implantation for neovascular glaucoma after diabetic vitrectomy. The figures under the horizontal axis indicate the number of patients that were followed up at that time.

안(35명) 여자가 22안(22명)이었다. 35안에서 아메드밸브 삽입술만을 시행하였고, 22안에서는 아메드밸브삽입술과 동시에 전방내 bevacizumab 주사를 시행하였다. Table 1에서 두 군의 정보를 나타내었으며 술 전 자료에서 나이, 성

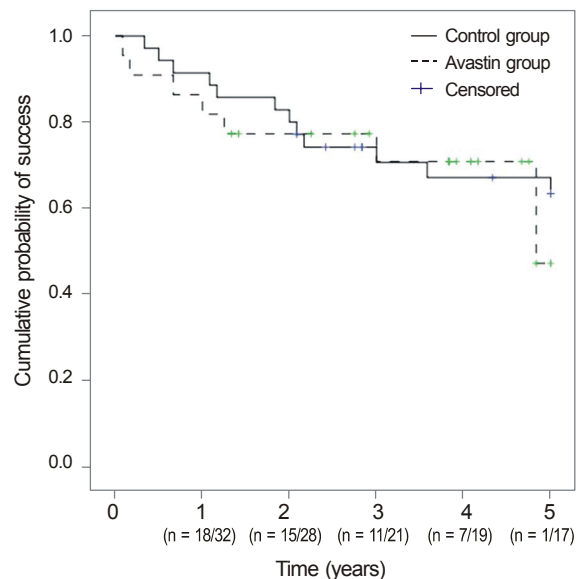


Figure 2. Cumulative probability of the surgical success of the Avastin (Bevacizumab) group and the control group after Ahmed valve implantation for neovascular glaucoma after diabetic vitrectomy. The figures under the horizontal axis indicate the number of patients that were followed up at that time (Avastin group/Control group). There was no statistically significant differences in success rate between the 2 groups ($p = 0.763$).

별, 술 전 안압, 최대교정시력, 당뇨병 유형, 고혈압, 만성신 부전 등 모든 변수에서 두 군간의 차이는 없었다.

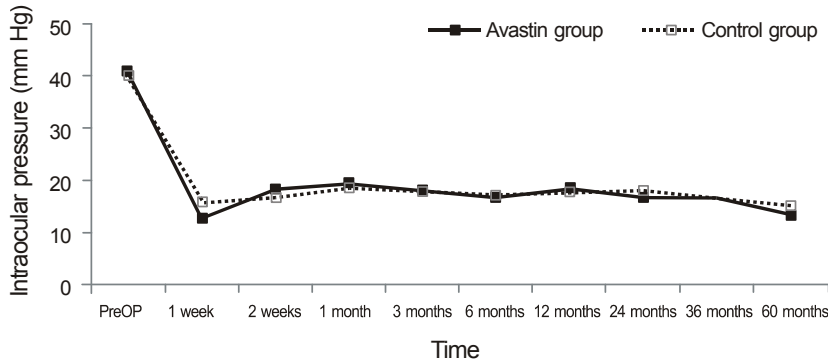


Figure 3. Mean intraocular pressure changes of the Avastin group and the control group after Ahmed valve implantation for neovascular glaucoma after diabetic vitrectomy. There was no statistically significant differences in the mean intraocular pressure between the 2 groups.

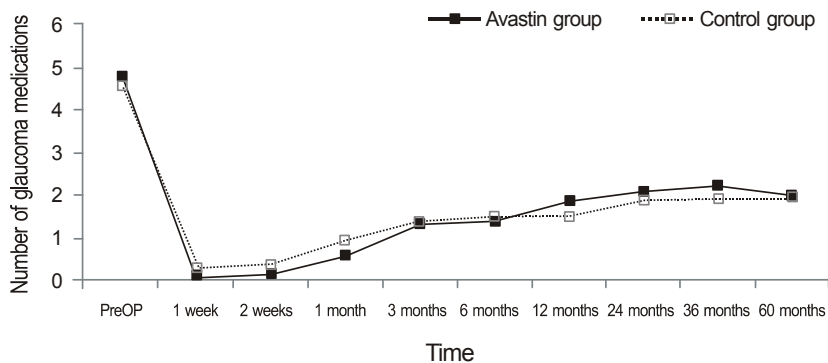


Figure 4. Mean number of glaucoma medications of the Avastin group and the control group after Ahmed valve implantation for neovascular glaucoma after diabetic vitrectomy. There was no statistically significant differences in the mean number of glaucoma medications between the 2 groups.

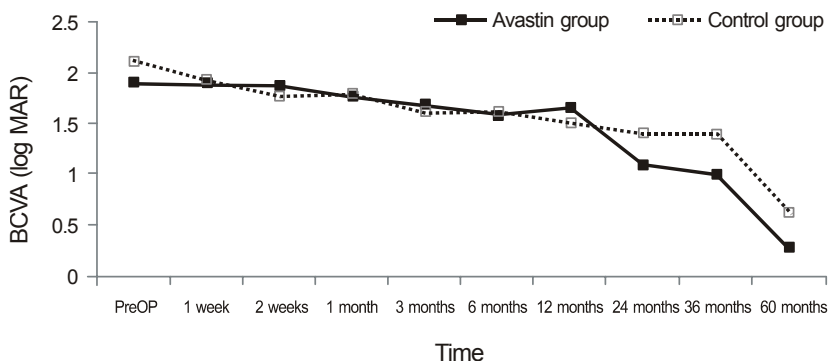


Figure 5. Mean best corrected visual acuity (log MAR) changes of the Avastin group and the control group after Ahmed valve implantation for neovascular glaucoma after diabetic vitrectomy. There was no statistically significant differences in best corrected visual acuity between the 2 groups.

두 군 전체의 Kaplan-Meier 생존분석을 통하여 얻어진 성공률은 1년에 87.7%였으며, 2년에 성공률은 78.8%, 3년 성공률은 70.5%, 5년 성공률은 61.6%로 분석되었다(Fig. 1). Bevacizumab 전방내 주사를 시행한 군에서는 술 후 1년에 성공률은 81.8%, 2년에 성공률은 77.3%, 3년 성공률은 70.8%, 5년 성공률은 47.2%였으며, 대조군에서는 1년 성공률 91.4%, 2년 성공률은 80.0%, 3년 성공률은 70.6%, 5년 성공률은 63.4%였다. Bevacizumab 전방내 주사를 시행한 경우와 대조군에서 Kaplan-Meier 생존분석에서는 유의한 차이는 없었으며($p=0.763$) Figure 2에 각 군별 생존 분석 그래프를 표시하였다. 5년 동안의 추적 관찰 기간 동안에 19안이 본 연구에서 정한 수술 실패의 기준에 해당하였다. 19안 중 15안이 기준 이하로 안압을 저하시키는데 실패하였으며, 그 중에 10안이 추가적인 안압 강하 수술을 시

행하였다. 4안이 광각무의 상태가 되어 수술 실패의 기준에 해당하였으며, 그 중 2안은 안구위축이 발생하였고, 1안은 안내염이 발생하였다.

술 전 안압과 비교하여 아메드밸브삽입술 후 두 군에서 각각 모든 기간에서 통계학적으로 유의하게 안압이 감소하였다($p<0.001$, 각각, Fig. 3). 사용된 안압약의 평균 개수 또한 두 군 모두 통계적으로 유의하게 감소하였다($p<0.05$, 각각, Fig. 4). 아메드밸브삽입술 이후에 5년간 최대교정시력은 통계적으로 유의하게 술 전에 비해 상승하였다($p<0.05$, 각각, Fig. 5). 술 전 및 술 후의 모든 기간 동안에 평균안압 및 사용된 안압약의 평균 개수, 최대교정시력에서 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p>0.05$, 각각, Fig. 3-5).

각 군별 술 후 합병증을 Table 2에 나타내었다. 술 후 경

Table 2. The surgical complications and hypertensive phase of the Avastin group and the control group during follow-up after Ahmed valve implantation

	Avastin group (%)	Control group (%)	p-value
HypHEMA	9 (40.9)	9 (25.71)	0.256
Vitreous hemorrhage	8 (36.36)	22 (62.86)	0.062
Valve exposure	0 (0)	2 (5.71)	0.667
AC collapse	0 (0)	1 (2.86)	1.000
Early hypotony (IOP < 6 mm Hg)	1 (4.55)	2 (5.71)	1.000
Choroidal detachment	1 (4.55)	1 (2.86)	0.627
Hypertensive phase	11 (50)	29 (82.86)	0.016
Endophthalmitis	0 (0)	2 (5.71)	0.667
Phthisis bulbi	0 (0)	1 (2.86)	1.000

AC = anterior chamber.

Table 3. Outcomes of univariate Cox proportional hazard regression model for surgical failure of Ahmed valve implantation

	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Age	1.010 (0.969-1.054)	0.629
Sex (M/F)	1.080 (0.423-2.761)	0.872
Type of DM (IDDM/NIDDM)	2.338 (0.841-6.500)	0.104
Chronic renal failure	1.510 (0.593-3.844)	0.387
PRP status before vitrectomy	0.944 (0.338-2.631)	0.912
Intraocular SO tamponade	4.054 (1.309-12.560)	0.015
Preoperative IOP (mm Hg)	0.993 (0.951-1.035)	0.729
NVG latency	1.003 (0.983-1.024)	0.742
Hypertensive phase	2.657 (0.773-9.128)	0.121
Vitreous hemorrhage (during follow up)	1.575 (0.620-4.006)	0.340
Intracameral avastin injection	1.201 (0.460-3.139)	0.708

CI = confidence interval; DM = diabetes mellitus; IDDM = insulin dependent diabetes mellitus; NIDDM = noninsulin dependent diabetes mellitus; PRP = panretinal photocoagulation; SO = silicone oil; IOP = intraocular pressure; NVG = neovascular glaucoma.

Table 4. Outcomes of multivariate Cox proportional hazard regression model for surgical failure of Ahmed valve implantation

	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Age	0.999 (0.957-1.044)	0.978
Preoperative IOP (mm Hg)	0.991 (0.946-1.038)	0.693
Chronic renal failure	1.408 (0.542-3.657)	0.482
Intraocular SO tamponade	3.081 (0.929-10.220)	0.066
Hypertensive phase	2.206 (0.616-7.898)	0.233
Vitreous hemorrhage during follow up	0.954 (0.371-2.452)	0.922

CI = confidence interval; IOP = intraocular pressure; SO = silicone oil.

과관찰 기간 중에는 30안(52.6%)에서 유리체출혈이 발생하여 가장 많은 합병증이었다. 전방출혈은 18안(31.58%)에서 나타났으며, 밸브 노출은 2안(3.51%)에서 나타났다. 저안압(IOP<6 mmHg)은 3안(5.26%)에서 관찰되었으며 그 중 전방소실은 1안, 맥락막박리는 2안에서 관찰되었다. 고안압기는 40안(70.18%)에서 나타났다. 두 군에서 술 후 합병증에서는 유의한 차이가 없었으나($p>0.05$) 고안압기는 전방내 bevacizumab 주사를 시행한 군에서 통계학적으로 유의하게 낮았다($p=0.016$).

Cox proportional hazard 회귀 분석을 통해 수술 실패의 위험인자를 평가하였다. 단변량분석에서 아메드밸브삽입술

당시 안구내 실리콘기름이 존재 하는 경우(Hazards ratio=4.054, 95% CI=1.309-12.560, $p=0.015$)에 수술 실패의 위험도가 높은 것으로 나타났다. 그 외 나이, 성별, 술 전 안압, 인슐린의존성 당뇨병, 만성신부전, 신생혈관 녹내장의 유병기간, 고안압기의 여부, 경과관찰 기간 동안 유리체출혈 발생여부, 유리체절제술 전의 범망막레이저광 응고술의 정도는 의미 있는 결과를 보이지 않았다. 또한 아메드밸브삽입술과 같이 시행한 전방내 bevacizumab 주입술은 수술 실패의 위험도 분석에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3). 다변량분석에서는 통계학적으로 의미 있는 위험인자는 없었으며, 안내 실리콘

기름이 존재하는 경우 또한 p 값 0.094로 유의하지는 않았다(Table 4).

고 찰

이번 연구의 목적은 증식당뇨망막병증의 유리체절제술 후 신생혈관녹내장이 발생한 환자들에게서 아메드밸브삽입술을 시행한 후 장기간의 결과를 분석하고, 술 중 전방내에 주입한 bevacizumab의 효과를 알아보고자 한 것이다. 이전의 여러 연구에서 신생혈관녹내장의 수술 성공률에 대한 몇몇 보고가 있었다. Shen et al¹⁵은 신생혈관녹내장에서 아메드밸브삽입술과 섬유주절제술의 성공률을 1년에 각각 70%와 65%, 2년 성공률은 60%와 55%로 보고하였다. Netland et al¹⁶은 신생혈관녹내장에서 아메드밸브삽입술 후 성공률을 1년에 73.1%, 2년에 61.9%, 3년에 20.6%로 보고하였다. Park et al¹⁷은 증식당뇨망막병증으로 인하여 발생한 신생혈관녹내장에서 이전에 유리체절제술을 시행한 군과 시행하지 않은 군으로 나누어 아메드밸브삽입술의 성공률을 각각 1년 후에 89.9%, 83.8%, 2년 후에는 74.8%, 74.7%, 3년 후에는 각각 62.5%, 68.5%로 보고하여 유리체절제술군과 대조군 사이에 수술성공률에 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 본 연구에서는 비록 대상 환자가 증식당뇨망막병증으로 유리체절제술 후 발생한 신생혈관녹내장으로 국한하여 분석한 것으로 직접적인 수술성공률의 비교는 어려우나 본 연구에서의 전체 누적 수술성공률은 1년에 87.7%, 2년에 78.8%, 3년에 70.5%로 Park et al¹⁷의 결과와 유사하였으며, 5년 누적 수술성공률은 61.6%로 비교적 좋은 수술예후를 보였다. 수술실패군의 19안 중 15안이 기준 이하로 안압을 저하시키는데 실패하였고, 그 중 10안이 추가적인 안압강하 수술을 시행하여 전체적인 수술실패의 요인은 안압과 관련된 것이 대부분이었다.

혈관내피세포성장인자는 홍채신생혈관이나 전방각신생혈관의 생성에 중요한 역할을 하며 신생혈관녹내장 환자에서 방수내의 혈관내피세포성장인자의 농도가 높다고 보고된 바 있다.¹⁸ 신생혈관녹내장에서 높은 농도의 안구내 혈관내피세포성장인자는 수술결과에도 영향을 미치며 Kim et al²⁴은 아메드밸브삽입술의 수술 실패군에서 방수내의 혈관내피세포성장인자의 농도가 높다고 보고하기도 하였다. 혈관내피세포성장인자는 테논낭섬유아세포의 증식을 촉진시켜 녹내장 수술 후 수술실패의 원인이 되기도 한다.²⁵

범망막광응고술은 혈관내피세포성장인자의 농도를 감소시킨다는 보고가 있고 충분한 범망막광응고술은 홍채신생혈관 및 신생혈관녹내장을 예방할 수 있다고 알려졌다.²⁶ 이번 연구에서 모든 환자는 아메드밸브삽입술시에 범망막

광응고술이 완료된 상태였다. 유리체절제술 전 16명(28.1%)에서는 범망막광응고술을 전혀 시행하지 않았으며, 6명(10.5%)에서는 부분적인 범망막광응고술을 시행하였고, 35명(61.4%)에서는 완전한 범망막광응고술을 시행한 상태였다. 이 중 아메드밸브삽입술의 실패기준에 부합한 경우는 각각 16명 중 5명(31.25%), 6명 중 0명(0%), 35명 중 14명(40%)으로 확인되었다. Cox proportional hazard 회귀 분석을 통해 유리체절제술 전의 범망막광응고술의 정도가 아메드밸브삽입술의 결과에 영향을 주지 않음을 확인할 수 있었다(Hazards ratio=0.944, $p=0.912$). 범망막광응고술은 신생혈관녹내장의 예방효과가 있지만²⁷ 범망막광응고술이 완료된 후에 발생한 신생혈관녹내장에서 아메드밸브삽입술의 결과에는 영향을 주지 않는 것으로 여겨진다.

항혈관내피세포성장인자인 bevacizumab은 이러한 신생혈관녹내장환자에서 유리체내 주사 혹은 전방내로 주사할 경우 홍채신생혈관이나 전방각신생혈관의 퇴화와 안압조절에 도움을 주는 것으로 여러 증례보고에서 알려졌다.¹⁹⁻²³ 또한 실험적으로 bevacizumab은 섬유아세포의 증식을 억제하여 녹내장 수술의 실패요인인 섬유화반응을 줄일 수 있을 것으로 보고되기도 하였다.^{25,28} 그러나 Ma et al²⁹은 신생혈관녹내장에서 아메드밸브삽입술 시에 유리체강내 bevacizumab 주사를 동시에 시행한 군과 시행하지 않은 군의 누적 수술성공률을 각각 1년에 70.0%, 62.5%로 보고하였고, 두 군간의 유의한 차이는 없다고 하였고 술 후 합병증에서도 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 본 연구에서도 전방내 bevacizumab 주사를 시행한 군과 대조군의 누적 수술성공률이 각각 1년 후에 81.8%, 91.4%였고, 3년에 70.8%, 70.6%, 5년에 47.2%, 63.4%로 두 군간의 유의한 차이는 없었으며($p=0.763$), 이는 Ma et al²⁹이 발표한 결과와 유사하다고 볼 수 있다. Ma et al²⁹의 연구나 본 연구에서 bevacizumab은 아메드밸브삽입술시에 보조적으로 1번만 주입한 것으로 아메드밸브의 후기 실패요인으로 알려진 encapsulated bleb의 형성이 술 후 2-6개월에 이루어지는 것으로 보아³⁰ 초기의 bevacizumab 주입은 안구내에서의 bevacizumab의 짧은 반감기³¹와 약효지속성 등으로 인해 후기의 실패요인을 억제하기는 어려울 것으로 생각한다. 최근 bevacizumab의 결막하주사를 통한 보조적인 치료방법에 대한 연구가 보고되고 있는데^{32,33} 향후 녹내장 수술 보조요법으로서의 bevacizumab의 투여방법 및 투여 횟수에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

본 연구에서 가장 흔한 술 후 합병증은 유리체출혈로 52.6%에서 발생하였다. 이는 Park et al,¹⁷ Kim et al³⁴의 연구에서 전방출혈이 가장 많은 술 후 합병증으로 보고한

것과는 차이가 있는데 이는 본 연구의 대상 환자가 증식당뇨망막병증의 유리체절제술 후 발생한 신생혈관녹내장을 대상으로 하였기 때문으로 생각한다. 또한 통계적으로 유의하지는 않으나 bevacizumab을 전방내로 주입한 군에서는 대조군에 비해 술 후 경과관찰 중 유리체출혈의 빈도가 적었는데 이 같은 결과는 전방내 bevacizumab 주입의 한가지 장점으로 생각한다. 이런 결과는 당뇨망막병증에서 유리체절제술 시에 bevacizumab을 술 중에 사용할 경우 술 후 유리체출혈의 빈도가 적다는 결과와 일치한다.^{35,36} 대부분의 유리체출혈의 경우 경과관찰 도중에 흡수되었으며 안압이나 최종 수술결과에는 영향을 미치지 않았다.

본 연구에서 술 후 고안압기는 40안(70.18%)에서 나타났는데 다른 연구에서는 56-82%까지 다양하게 보고되고 있다.³⁷⁻³⁹ 고안압기가 나타나는 경우 비교적 불량한 예후를 가진다고 알려졌으며 Nam et al³⁹의 연구에서는 고안압기가 나타나는 군에서는 아메드밸브삽입술의 누적성공률이 떨어지는 것으로 나타났다. 본 연구에서는 고안압기가 전방내 bevacizumab 주입군에서는 50%에서, 대조군에서는 82.86%에서 나타나 bevacizumab 군에서 통계적으로 의미 있게 고안압기가 적게 나타났다. 또한 고안압기가 나타난 40안 중 16안(40%)에서 수술 실패의 기준에 들었고, 고안압기가 나타나지 않은 경우는 17안 중 3안(17.65%)에서 수술 실패의 기준을 만족하였다. 그러나 수술성공률에 영향을 미치는 위험인자의 분석에서는 고안압기의 존재는 의미 있는 결과를 보여주지 않았다. 이는 고안압기가 나타나지 않은 경우가 17안으로 환자의 수가 적기 때문이라고 여겨지며, 향후 더 많은 증례를 포함한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

본 연구에서 Cox proportional hazard 회귀 분석법을 이용하여 위험 인자를 분석하였으나 다변량분석에서는 통계학적으로 유의한 결과는 나오지 않았다. 하지만 단변량분석에서 안구내 실리콘유가 있는 경우 Hazard ratio가 4.054 ($p=0.015$)로 나왔으며, 이는 Park et al,¹⁷ Ishida et al⁴⁰의 연구에서 안구내 실리콘유가 존재 하는 경우 아메드밸브삽입술 실패의 위험도가 높다는 보고와 유사한 결과이다. 그러나 다변량분석에서는 안내실리콘유의 존재는 통계적으로 의미가 없었으며($p=0.066$) 이는 본 연구에 포함된 실리콘유 주입술을 받은 환자의 수가 너무 적기 때문이라고 생각한다. 또한 Park et al¹⁷의 연구에서는 아메드밸브삽입술 후 실리콘유를 주입한 경우도 포함하였고 본 연구에서는 아메드밸브삽입술 후에 실리콘유를 다시 주입한 경우는 제외하였기 때문으로 생각한다. Ishida et al⁴⁰은 안내에 실리콘유가 존재하는 경우에는 염증이나 실리콘 오일의 전방탈출, 실리콘 오일의 밸브를 통한 이동 등으로 인해 수술 결과가

떨어진다고 주장하였고 이런 경우 아메드밸브를 하부쪽에 삽입하는 것이 좋다고 주장하였다. 본 연구에서는 아메드밸브삽입술 후 실리콘 오일이 전방내로 탈출하는 경우가 1안이 있었다. 그러나 이 경우에도 안압은 잘 유지되었으며 이러한 실리콘 오일의 아메드밸브삽입술에 대한 영향은 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로 본 연구에서는 증식당뇨망막병증의 유리체절제술 후 발생한 신생혈관녹내장의 치료에 아메드밸브삽입술을 시행하여 장기간 동안 우수한 결과를 보여주었으며, 안압이나 시력면에서 좋은 예후를 가짐을 알 수 있다. 또한 아메드밸브삽입술과 동시에 bevacizumab을 전방내로 주사하는 것은 장기간의 수술 결과에는 의미 있는 영향을 주지 않는 것으로 생각할 수 있다. 그러나 본 연구는 당뇨망막병증으로 인한 유리체절제술 후 발생한 신생혈관녹내장만을 포함한 연구여서 향후 좀더 다양한 증례에서 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 시행되어야 할 것으로 생각한다.

참고문헌

- 1) The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy study report 5. Arch Ophthalmol 1990; 108:958-64.
- 2) Shazly TA, Latina MA. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis. Semin Ophthalmol 2009;24:113-21.
- 3) Aaberg TM, Van Horn DL. Late complications of pars plana vitreous surgery. Ophthalmology 1978;85:126-40.
- 4) Summanen P. Neovascular glaucoma following vitrectomy for diabetic eye disease. Acta Ophthalmol (Copenh) 1988;66:110-6.
- 5) Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, et al. Long-term follow up of vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. Retina 2009;29:464-72.
- 6) Kim HY, Yi KY, Chung H. Neovascular glaucoma after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. J Korean Ophthalmol Soc 1997;38:2028-35.
- 7) Lee JH, Kwon SJ, Shin JP, et al. Neovascular glaucoma after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy and the Ahmed valve implantation. J Korean Ophthalmol Soc 2006;47:1417-26.
- 8) Patel S, Pasquale LR. Glaucoma drainage devices: a review of the past, present, and future. Semin Ophthalmol 2010;25:265-70.
- 9) Schwartz KS, Lee RK, Gedde SJ. Glaucoma drainage implants: a critical comparison of types. Curr Opin Ophthalmol 2006;17: 181-9.
- 10) Lee SH, Ma KT, Hong YJ. Outcome of Ahmed valve implantation in refractory glaucoma. J Korean Ophthalmol Soc 2007;48:83-90.
- 11) Souza C, Tran DH, Loman J, et al. Long-term outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation in refractory glaucomas. Am J Ophthalmol 2007;144:893-900.
- 12) Lai JS, Poon AS, Chua JK, et al. Efficacy and safety of the Ahmed glaucoma valve implant in Chinese eyes with complicated glaucoma. Br J Ophthalmol 2000;84:718-21.

- 13) Topouzis F, Coleman AL, Choplin N, et al. Follow-up of the original cohort with the Ahmed glaucoma valve implant. *Am J Ophthalmol* 1999;128:198-204.
- 14) Huang MC, Netland PA, Coleman AL, et al. Intermediate-term clinical experience with the Ahmed Glaucoma Valve implant. *Am J Ophthalmol* 1999;127:27-33.
- 15) Shen CC, Salim S, Du H, Netland PA. Trabeculectomy versus Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011;5:281-6.
- 16) Netland PA, Ishida K, Boyle JW. The Ahmed Glaucoma Valve in patients with and without neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2010;19:581-6.
- 17) Park UC, Park KH, Kim DM, Yu HG. Ahmed glaucoma valve implantation for neovascular glaucoma after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *J Glaucoma* 2011;20:433-8.
- 18) Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, et al. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105:232-7.
- 19) Eid TM, Radwan A, el-Manawy W, el-Hawary I. Intravitreal bevacizumab and aqueous shunting surgery for neovascular glaucoma: safety and efficacy. *Can J Ophthalmol* 2009;44:451-6.
- 20) Chalam KV, Gupta SK, Grover S, et al. Intracameral Avastin dramatically resolves iris neovascularization and reverses neovascular glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:255-62.
- 21) Duch S, Buchacra O, Milla E, et al. Intracameral bevacizumab (Avastin) for neovascular glaucoma: a pilot study in 6 patients. *J Glaucoma* 2009;18:140-3.
- 22) Grisanti S, Biester S, Peters S, et al. Intracameral bevacizumab for iris rubeosis. *Am J Ophthalmol* 2006;142:158-60.
- 23) Shin JP, Lee JW, Sohn BJ, et al. In vivo corneal endothelial safety of intracameral bevacizumab and effect in neovascular glaucoma combined with Ahmed valve implantation. *J Glaucoma* 2009;18:589-94.
- 24) Kim YG, Hong S, Lee CS, et al. Level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor and surgical results of Ahmed glaucoma valve implantation in patients with neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2009;18:443-7.
- 25) Li Z, Van Bergen T, Van de Veire S, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:5217-25.
- 26) Wand M, Madigan JC, Gaudio AR, et al. Neovascular glaucoma following pars plana vitrectomy for complication of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg* 1990;21:113-8.
- 27) Lee JH, Kwon SJ, Shin JP, et al. Neovascular glaucoma after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy and the Ahmed valve implantation. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:1417-26.
- 28) O'Neill EC, Qin Q, Van Bergen NJ, et al. Antifibrotic activity of bevacizumab on human Tenon's fibroblasts in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6524-32.
- 29) Ma KT, Yang JY, Kim JH, et al. Surgical results of Ahmed valve implantation with intraoperative bevacizumab injection in patients with neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2012;21:331-6.
- 30) Thieme H, Choritz L, Hofmann-Rummelt C, et al. Histopathologic findings in early encapsulated blebs of young patients treated with the Ahmed glaucoma valve. *J Glaucoma* 2011;20:246-51.
- 31) Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146:508-12.
- 32) Rojo-Armao M, Albis-Donado OD, Lliteras-Cardin M, et al. Adjunctive bevacizumab in patients undergoing Ahmed valve implantation: a pilot study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011;42:132-7.
- 33) How A, Chua JL, Charlton A, et al. Combined treatment with bevacizumab and 5-fluorouracil attenuates the postoperative scarring response after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:928-32.
- 34) Kim DH, Park CK, Ahn MD. Clinical results of Ahmed valve implantation in the aspects of complications. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:888-95.
- 35) Ahn J, Woo SJ, Chung H, Park KH. The effect of adjunctive intravitreal bevacizumab for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118:2218-26.
- 36) Park DH, Shin JP, Kim SY. Intravitreal injection of bevacizumab and triamcinolone acetonide at the end of vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:641-50.
- 37) Ayyala RS, Zurakowski D, Smith JA, et al. A clinical study of the Ahmed glaucoma valve implant in advanced glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105:1968-76.
- 38) Nouri-Mahdavi K, Caprioli J. Evaluation of the hypertensive phase after insertion of the Ahmed glaucoma valve. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1001-8.
- 39) Nam KY, Lee JE, Kim CS. Effects of digital ocular massage in patients in a hypertensive phase after Ahmed glaucoma valve implantation. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:315-24.
- 40) Ishida K, Ahmed II, Netland PA. Ahmed glaucoma valve surgical outcomes in eyes with and without silicone oil endotamponade. *J Glaucoma* 2009;18:325-30.

=ABSTRACT=

Long-Term Results of Ahmed Valve Implantation in Neovascular Glaucoma and the Effects of Intracameral Bevacizumab

Jong Jin Kim, MD, Jae Pil Shin, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: To evaluate the long-term surgical results of Ahmed glaucoma valve implantation (AGVI) and the effects of intracameral bevacizumab injection in neovascular glaucoma (NVG) after diabetic vitrectomy.

Methods: We reviewed the medical records of 57 patients with NVG after diabetic vitrectomy who underwent AGVI with or without intracameral bevacizumab injection. In each group, preoperative and postoperative intraocular pressure, the number of glaucoma medications, and best corrected visual acuity (BCVA) were compared. We analyzed the rates of surgical success, postoperative complications, and risk factors.

Results: The cumulative probability of success was 87.7% at 1 year, 78.8% at 2 years, 70.5% at 3 years, and 61.6% at 5 years. Intraocular pressure and the number of glaucoma medications were significantly reduced and BCVA was significantly better at all postoperative follow-up time points in both groups. There were no differences in mean intraocular pressure, the number of glaucoma medications, BCVA, or the rates of surgical success between the two groups. The incidence of hypertensive phase was significantly reduced in the intracameral bevacizumab group, but neither the surgical success rate nor intraocular pressures were different compared with the control group.

Conclusions: Ahmed glaucoma valve was a good therapeutic modality for long-term treatment of NVG occurring after diabetic vitrectomy. Intracameral bevacizumab injection had no effects on the surgical results of Ahmed glaucoma valve surgery.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(5):757-765

Key Words: Ahmed glaucoma valve implantation, Bevacizumab, Diabetic vitrectomy, Neovascular glaucoma

Address reprint requests to **Jae Pil Shin, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Kyungpook National University Hospital

#130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea

Tel: 82-53-200-5817, Fax: 82-53-426-6552, E-mail: Jps11@hanmail.net