

= 증례보고 =

여과포 실패 예방 목적으로 베바시주맵 결막하 주사를 이용한 섬유주절제술 2예

이동욱¹ · 이대규²

전북대학교 의학전문대학원 안과학교실¹, 제주대학병원 안과²

목적: 혈관신생과정은 창상치유에 있어서 중요한 과정이지만 섬유주절제술 후 여과포 실패의 중요한 원인이다. 여과포 실패 예방 목적으로 항 혈관내피성장인자인 베바시주맵을 섬유주절제술 중 결막 하 주사한 2예의 임상결과에 대해서 알아보려고 한다.

증례요약: 수술 후 고식적인 섬유주 절제술로 예후가 좋지 않을 것으로 예상되었던 포도막염에 속발된 이차녹내장 2예에서 5-Fluorouracil (5-FU)과 Mitomycin C (MMC)를 사용하지 않고 윤부기저결막편을 이용한 섬유주절제술을 실시하고 베바시주맵(1.25 mg/0.05 ml)을 결막 하에 주사하였다. 수술 후 6개월까지 안압은 감소하였으며 여과포는 무혈관성으로 잘 형성되었으며 2예 모두에서 특별한 합병증은 관찰되지 않았다.

결론: 결막하 주사한 베바시주맵은 섬유주절제술 후 창상치유에 대한 약물적 변형의 가능성을 보여주었으며 그 역할은 창상부위의 수술 후 혈관신생을 억제하여 여과포의 생존에 도움을 줄 것으로 생각된다.

〈한안지 49(8):1345-1349, 2008〉

섬유주절제술은 녹내장의 대표적인 수술로서 인위적으로 누공을 만들어 전방의 방수를 결막하 공간으로 배출시켜 안압을 낮추는 수술방법이다. 누공 수술의 실패는 상공막과 결막 사이의 조직에서 섬유모세포의 증식 및 섬유화로 오는 반흔형성이 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.¹ 섬유모세포 증식과 섬유화를 억제시켜 여과부의 개방을 유지시키는 방법으로 지금까지는 주로 5-Fluorouracil (5-FU)과 Mitomycin C (MMC)가 사용되었다. 최근 조직 손상 후 조직의 창상 치유과정에 염증세포와 세포들이 분비하는 성장인자들이 관여하여 신생혈관이 나타나면서 반흔조직이 형성되는 과정에 대한 연구가 관심을 끌고 있다.² 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 내피세포에 선택적으로 작용하는 강력한 혈관생성인자이며 다른 단백질들과 상호작용을 통해 섬유아세포의 이동과 증식에도 관여한다. 따라서 항 혈관내피성장인자는 직접 신생혈관생성을 차단하고 동시에 신생혈관을 통한

섬유아세포 성장인자(Fibroblast growth factor, FGF)와 같은 사이토카인을 감소시킴으로 섬유아세포의 증식을 감소시킬 수 있다. 이에 사용되는 대표적인 항 혈관내피성장인자 항체 중 하나인 베바시주맵(Avastin®, Genentech Inc., San Francisco, CA)은 혈관내피성장인자에 결합하는 인간화 단클론항체(humanized monoclonal antibody)로 2004년 2월 직장암의 치료로 FDA 승인이 되었다.³

녹내장 영역에서 이용은 신생혈관녹내장과 누공 수술에서 일부 사용되어 효과가 있었다는 보고가 있었으나 아직 국내 보고가 없어 저자들은 안염증에 의한 녹내장 환자 2예에서 섬유주절제술 시행 후 혈관신생에 의한 여과포 실패를 예방하기 위해 베바시주맵을 수술 중 결막하 주사한 임상결과를 보고하고자 한다.

증례보고

베바시주맵(Avastin®, Genentech Inc., San Francisco, CA) 결막하 주사를 시술전에 환자에게 추후에 발생 할수 있는 합병증에 대한 충분한 동의를 얻은후 시행하였다. 섬유주절제술 한명의 동일 시술자에 의해 행해졌는데, 2% 리도카인(Lidocaine HCl®, Huons, Korea) 약제를 사용하여 국소구후마취후 시행되었으며 윤부기저 결막편을 만들어 공막을 노출시

〈접수일 : 2008년 6월 30일, 심사통과일 : 2008년 8월 1일〉

통신저자 : 이 대 규

제주도 제주시 삼도2동 154

제주대학교병원 안과

Tel: 064-750-1602, Fax: 064-750-1243

E-mail: ldg8621@naver.com

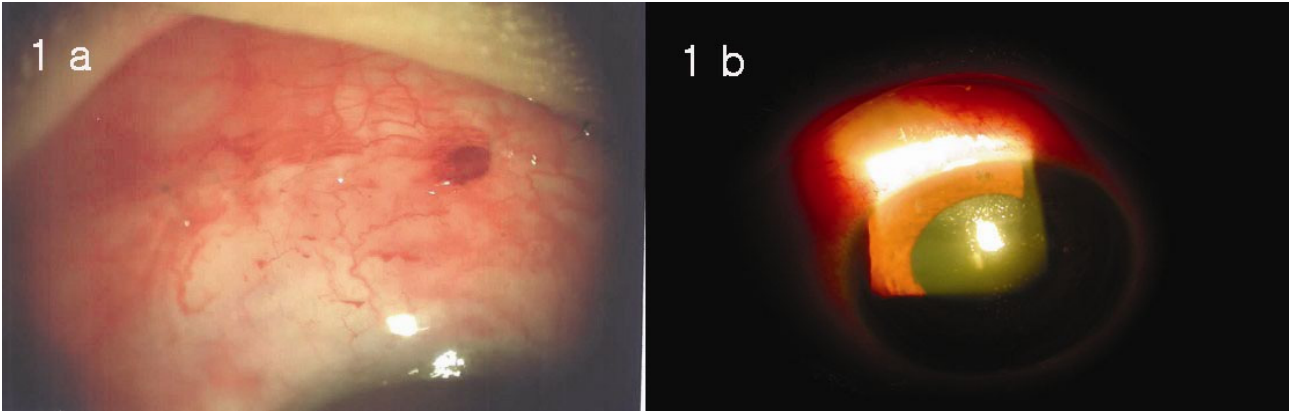


Figure 1. Case. (1a) Conjunctival filtering bleb at one day after bevacizumab injection; (1b) Anterior segment photograph at 1 month after surgery.

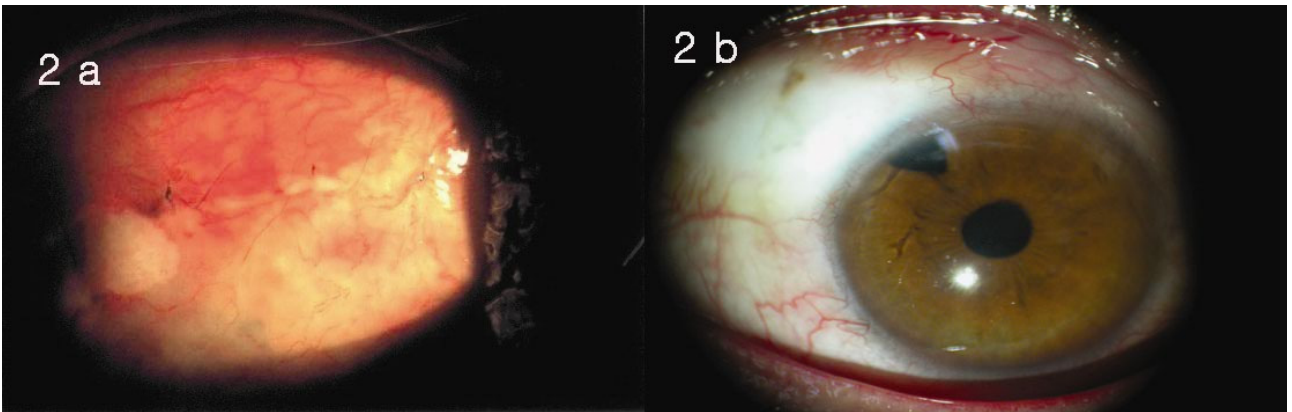


Figure 2. Case 2. (2a) Anterior segment photograph at 1 month after surgery; (2b) Well functioning filtering bleb three months after trabeculectomy with subconjunctival bevacizumab injection.

키고 섬세하게 상공막 혈관을 열었고 후, 각막윤부에 기저를 둔 한 변이 약 4 mm인 삼각형 공막편을 1/2공막 두께로 만들었다. 내측 공막절개술과 홍채절제술을 Superblade (Alcon, Fort Worth, TX, USA)와 vannas (Storz, Germany) 가위를 이용해 시행한 후 공막편을 10-0 나일론으로 봉합하고 전방천자 부위로 평형염액을 주입하여 전방 유지 및 전방액이 여과로를 통해 스며 나오는 것을 확인하였다. 10-0 nylon (CU-1, Alcon, Fort Worth, TX, USA)으로 단단히 봉합하여 닫은 후 전방천자 부위로 평형염액을 주입하여 여과포가 생기고 결막봉합부위에서 액이 새지 않는 것을 확인하였다. 수술 마지막에 1.25 mg/0.05 ml의 베바시주맵(Avastin®, Genentech Inc., San Francisco, CA)을 26-gauge 주사바늘로 결막 봉합 부위를 통해 여과포가 형성될 결막 주변에 주사하고 수술을 마무리 하였다. 수술 후 모든 녹내장 약물을 중단하고 한달간 Moxifloxacin (Vigamox®, Alcon, USA), 0.1% Fluoromethrone (Opti-V®, Korea)을 하루 4회 점안하고 Dexamethasone (Forus®,

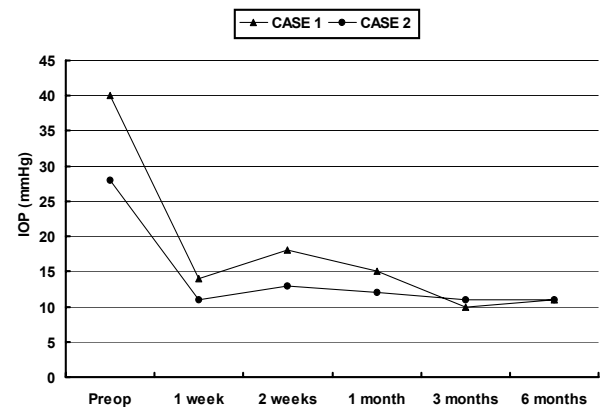


Figure 3. Intraocular pressure (IOP) changes following trabeculectomy with subconjunctival bevacizumab injection.

Samil, Korea)안연고를 하루 2회 점안하였다. 결막 혈관 상태와 포도막염 정도에 따라 0.1% Fluoromethorone 점안 횟수를 증감하였으나 스테로이드제 복용은 하지 않았다. 수술 후 1주, 2주, 1개월, 3개월, 6개월째 외래 경과 관찰하면서 시력과 안압(Fig. 3), 세극등현미

경검사로 여과포 형성과 결막 혈관 신생여부를 관찰하였다.

증례 1

37세 남자 환자가 우안 포스너-셴로스만증후군 진단 하에 본원으로 전원되었다. 내원 시 환자의 우안 최대 교정시력은 0.1, 안압 40 mmHg이었으며 우측 앞방에서 +1 정도의 염증세포와 각막 침착물이 관찰되었다(Table 1). 환자는 5년간 개인안과에서 상기 병증으로 치료 중이었으며, 5일전 시작된 안압 상승이 최대 녹내장 약물치료와 경구 부신피질호르몬제(40 mg)에도 반응하지 않아 전원 되었다. 환자의 좌안은 정상이었으며 우안 포도막염 외에 안과 질환이나 전신 질환은 없었으며 수술 과거력도 없었다. 3개월 전 검사한 환자의 시야검사상 우안에 -14dB의 심한 녹내장성 시야손상을 나타내었고, 녹내장성 시신경유두 변화가 관찰되어 녹내장의 진행 위험이 크다고 판단되어 수술을 시행하였다. 고식적인 방법으로 윤부기저 결막편을 만들고 섬유주절제술을 시행하였으며, 수술직후 결막 봉합부위를 통해 여과포가 형성될 결막 주변에 주사하고 수술을 마무리 하였다. 베바시주맙(1.25 mg/0.05 ml)을 결막하 주사하였다. 술 후 안압은 12 mmHg 정도로 잘 유지 되었으나, 2주째 포도막염이 심해지면서 안압이 18 mmHg으로 상승하고 여과포 부위의 혈관이 충혈되고 확장되어 추가로 세극등 하에서 베바시주맙(1.25 mg/0.05 ml)을 추가 주사하였다. 이후 무혈관성 여과포는 잘 형성되었으며 6개월 경과관찰 중 특별한 이상 반응은 없었으며 최종 안압도 11 mmHg로 잘 유지되었다(Fig. 1, 3).

증례 2

전신 베세트병과 양안 포도막염으로 경과 관찰중인 28세 남자 환자로 3주간 최대 약물치료로 조절되지 않는 안압 상승(25~30 mmHg)이 우안에 발생하였다. 환자는 1년 전 우안 백내장 수술을 받았으며 콜키킨 0.6 mg을 복용 중 이었다. 우안 망막의 혈관염과 망막의 기능저하로 인해 우안의 최대 교정시력은 0.1이었으

며 전방내 염증세포는 관찰되지 않았다(Table 1). 앞방각경 검사상 주변홍채앞유착이 전방각의 약 40%범위에서 관찰되었고 시야검사상 -10 dB의 감도 저하와 안저 검사상 0.6 정도의 증가된 수직 유두함몰비와 시신경 유두테의 창백 소견이 관찰되어 섬유주절제술을 결정하였다.

술 후 여과포 형성과 안압 하강이 잘 이루어 졌으며 6개월째 특별한 이상반응은 없었으며 안압도 11 mmHg 정도로 유지되었다(Fig. 2, 3).

고 찰

Cairns⁴가 녹내장에 대한 치료로 섬유주절제술을 보고한 이후 섬유주절제술은 대표적 녹내장 수술이 되었고 그 성공률을 높이기 위해 다양한 약물적 변형이 시도되었다. Skuta and Parrish¹는 술 후 상공막과 결막사이에서 섬유모세포의 증식과 교원질의 축적이 활발한 경우에 방수의 유출 통로가 막혀 수술의 실패를 가져온다 하였는데, 이렇게 여과포에서 일어나는 염증 반응과 반흔조직의 형성이 여과기능의 실패의 가장 흔한 원인이 된다. 따라서 창상치유 반응의 특정 단계를 억제하여 여과수술 후 반흔조직 형성을 방지하거나 중이기 위하여 다양한 약물을 사용한 연구가 시도되었다.

창상 치유 반응은 피할 수 없는 생리학적 반응으로 조직 손상 후 조직의 섬유화 과정에는 여러 염증세포와 세포들이 분비하는 성장인자들이 관여하며, 상피화, 섬유아세포 이동과 증식, 신생혈관생성으로 반흔이 생성되는 일련의 과정을 밟는다.² 최근에는 위와 같은 문제점을 해결하고자 창상 치유의 여러 과정 중 내피세포에서 신생혈관생성으로 반흔이 생성되는 부분에 높은 관심을 갖게 되었다. 혈관신생유도물질 중 가장 중요한 역할을 하는 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 해파린에 결합된 당단백으로서 내피세포에 선택적으로 작용하여 강력한 혈관생성과 유사분열을 촉진시키고, 혈관내피세포에 대해 높은 혈관투과성을 보인다. 1948년 Michaelson⁵이 허혈성 망막에서 분비되는 화학적 혈관생성인자가 망막 신생혈관의 생성을 유발한다고 보고하였고 처음 factor X라고 명명하였으며, 망막색소상피에서 주로

Table 1. Patients' characteristics and preoperative and postoperative intraocular pressure and best corrected visual acuity*

Case	Age/sex	Diagnosis	Pre-operative IOP	Pre-operative BCVA*	Post-operative 6 months IOP	Post-operative 6 months BCVA*
1	37/M	Posner-Schlossman syndrome	40 mmHg	0.1	11 mmHg	0.15
2	28/M	Behcet disease	28 mmHg	0.1	11 mmHg	0.1

* BCVA=Best corrected visual acuity; † IOP=Intraocular pressure.

분비되고 맥락막모세혈관, 망막모세혈관, 망막색소상피에 수용체가 분포한다. 신생혈관질환에서 높은 농도로 검출되지만 정상 안구조직에서도 분비되고 방수보다 유리체에 더 많이 분포하며 혈관생성과 혈관투과성을 증가시키는 기능이 있다.^{6,7} 허혈은 망막주위세포, 망막내피세포, 망막색소상피세포 이외의 가능한 모든 세포내의 VEGF의 합성과 분비를 촉진하며 망막, 맥락막, 각막, 홍채 등에 혈관신생을 일으킨다.⁸ 최근에는 이러한 VEGF 기능을 억제하여 신생혈관의 발생과 창상치유과정의 변화를 유도하기 위하여 항혈관내피성장인자를 사용하는 연구가 활발하다.

이와 같이 혈관내피성장인자의 조절을 통해 치료하려는 대표적인 항 혈관내피성장인자 항체(Anti-VEGF antibody)인 베바시주맵(Avastin[®])은 유전자 재조합 인간 단일클론항체(recombinant humanized monoclonal antibody)로서 선택적으로 혈관내피성장인자와 결합하여 VEGFR1과 VEGFR2를 통한 활성화화를 차단하여 결과적으로 혈관신생을 억제하는 역할을 한다.

안과에서 베바시주맵이라는 약물의 안정성은 아직 확실히 정립되지는 않았지만 신생혈관 퇴행과 신생혈관 발생억제효과는 주로 유리체강 내 베바시주맵 주입술의 형태로 연구되었는데 근시성 맥락막신생혈관, 특발성 맥락막신생혈관, 나이관련황반변성의 맥락막신생혈관, 당뇨망막병증의 망막신생혈관, 망막정맥폐쇄의 황반 부종 등의 치료로 시도되고 있다.^{9,10} 최근 각막 신생혈관 치료 목적으로 결막 하 베바시주맵 주입술이 시도되어 Bahar et al¹¹은 10안 중 7안에서 신생혈관의 퇴행을 보고하였다. 녹내장 영역에서 그 유용성은 주로 신생혈관녹내장에 이용되어 왔으며 Oshima et al¹²은 7명의 신생혈관 녹내장 환자 유리체강 내 투여 후 7명에서 투약 1주 이내에 홍채신생혈관의 퇴행을 관찰되었고 6명에서 안압이 정상범위로 조절되었다고 발표 하였으며, Yazdani et al¹³도 신생혈관 녹내장을 가진 환자에서 유리체강 내 베바시주맵 주입술 후 안압 감소와 신생혈관의 퇴행을 보고하였다. Jonas et al¹⁴은 섬유주절제술과 유리체강 내 베바시주맵 주입술을 병행한 2예에서 술 후 성공적인 안압 하강 결과를 관찰하고 베바시주맵이 여과포의 혈관형성을 억제하여 여과포의 반흔생성을 예방할 수 있을 것이라고 하였다. 또한 Kahook et al¹⁵은 섬유주절제술 후 Mitomycin C를 이용하여 주사침 복원술(needle revision)을 시행하였으나 여과포 재형성에 실패한 환자에서 1 mg의 베바시주맵 결막하 주입 후 신생혈관의 감소와 여과포의 재형성을 보고하였다.

유리체강 내 주사된 베바시주맵의 반감기는 4.32일

로 보고되었으나, 결막하주사로 사용될 경우의 반감기는 보고된 바 없다.¹⁶ 그러나 결막하 주사된 베바시주맵은 창상의 치유과정에서 초기 신생혈관생성을 직접 차단하고 동시에 신생혈관을 통한 섬유아세포성장인자(Fibroblast growth factor, FGF)와 같은 사이토카인의 분비를 감소시킴으로 섬유아세포의 증식을 감소시킬 수 있으며 그에 따라 녹내장 여과수술의 성공률을 높일 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서도 결막하 베바시주맵 주입술 후 성공적 여과포 형성과 안압 감소 효과를 관찰할 수 있었다. 비록 적은 증례이지만 결막하 주사한 베바시주맵은 섬유주절제술 후 창상치유에 대한 약물적 변형의 가능성을 보여주었다. 베바시주맵 국소 주사 후 부작용은 아직까지 보고된 바는 없으며 연령 관련 황반 변성 환자에서 전신 투여 후 약물로 조절되는 고혈압이 발생하였다는 보고가 있지만 본 증례에서는 특별한 합병증은 발생하지 않았다.¹⁷ 본 연구의 제한된 대상 환자수 때문에 향후 더 많은 증례를 통한 효과와 안전성에 대해 연구가 필요하리라 생각된다.

참고문헌

- 1) Skuta GL, Parrish RK 2nd. Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv Ophthalmol* 1987;32:149-70.
- 2) Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003;48:314-46.
- 3) Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391-400.
- 4) Cairns JE. Trabeculectomy: Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol* 1968;66:673-9.
- 5) Michaelson IC. Vascular morphogenesis in the retina of the cat. *J Anat* 1948;82:167-74.
- 6) Boulton M, Foreman D, Williams G, McLeod D. VEGF localisation in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998;82:561-8.
- 7) Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increase vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:445-50.
- 8) Patz A. Studies on retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19:1133-8.
- 9) Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26:275-8.
- 10) Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 2006;26:279-84.
- 11) Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, et al. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization. *Cornea* 2008;27:142-7.

- 12) Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F, Tano Y. Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:155-8.
- 13) Yazdani S, Hendi K, Pakravan M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2007;16:437-9.
- 14) Jonas JB, Spandau UH, Schlichtenbrede F. Intravitreal Bevacizumab for filtering surgery. *Ophthalmic Res* 2007;39:121-2.
- 15) Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. Needle bleb revision of encapsulated filtering bleb with bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37:148-50.
- 16) Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of Intravitreal Bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855-9.
- 17) Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.

=ABSTRACT=

Two Cases of Subconjunctival Bevacizumab Injection to Prevent Bleb Failure After Trabeculectomy

Dong Wook Lee, M.D.¹, Dae-Gyu Lee, M.D.²

*Department of Ophthalmology, Chonbuk National University, College of Medicine¹, Jeonju, Korea
Department of Ophthalmology, Cheju National University, College of Medicine², Jeju, Korea*

Purpose: Angiogenesis is an integral part of wound healing, which is an unwanted process in the postoperative period after trabeculectomy. It was the aim of this study to report on the subconjunctival use of bevacizumab (Avastin[®]) as an antiproliferative agent to augment trabeculectomy.

Case summary: This clinical interventional case study included 2 patients with secondary glaucoma associated with uveitis who underwent antiglaucomatous filtering surgery combined with a subconjunctival injection of bevacizumab. Limbal-based trabeculectomy was performed, and subconjunctival injections (1.25 mg/0.05 ml) were given at the end of the surgery adjacent to the bleb, which was raised using a single-use 26 gauge needle. At 1 and 2 weeks and 1, 3, and 6 months after surgery, intraocular pressure was reduced in both patients to 11 mmHg with functioning filtering blebs. No complications were observed.

Conclusions: The results suggest that subconjunctival bevacizumab injection may be helpful in reducing the risk of postoperative scarring of the filtering bleb.

J Korean Ophthalmol Soc 49(8):1345-1349, 2008

Key Words: Bevacizumab (Avastin[®]), Subconjunctival injection, Trabeculectomy

Address reprint requests to **Dae-Gyu Lee, M.D.**

Department of Ophthalmology, Cheju National University Hospital

#154 Samdo-2-dong, jeju-city, jeju 690-719, Korea

Tel: 82-64-750-1602, Fax: 82-64-750-1243, E-mail: ldg8621@naver.com