

재발성 군날개 환자에서 수술 전 결막하 마이토마이신 및 트리암시놀론 주사의 효과

오지혜 · 김홍균

경북대학교 의과대학 안과학교실

목적: 재발성 군날개 환자에서 수술 전 결막하 마이토마이신 혹은 트리암시놀론 주사가 수술 후 재발률에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2006년 6월부터 2007년 2월까지 재발성 군날개 환자 50명 50안에서 수술 전 마이토마이신 혹은 트리암시놀론 결막하 주사를 시행한 군과 대조군의 수술 후 재발률, 조직의 침습도 및 수술 시 얻어진 조직에서 transforming growth factor- β 1, - β 2, connective tissue growth factor, vascular endothelial growth factor의 발현을 비교하였다.

결과: 평균 8.5 ± 3.5 개월의 관찰 기간 동안 대조군과 수술 전 마이토마이신 혹은 트리암시놀론을 결막하 주사한 군의 재발률은 각 군 간에 통계적인 차이가 없었으며 성장인자 또한 세 군에서 유의한 차이가 없었으나 수술 전 트리암시놀론을 주사한 군에서 다른 군에 비해 수술 후 조직의 침습도가 높았다.

결론: 수술 전 마이토마이신 혹은 트리암시놀론 결막하 주사는 군날개 조직의 재발에 유의한 변화를 주지 못했으며, 섬유 혈관성 조직의 증식과 관련된 조직 내 성장인자에도 영향을 주지 못하였다.

〈대한안과학회지 2009;50(7):1005-1014〉

군날개는 결막에서 삼각형의 섬유혈관조직이 각막을 침범하는 것을 특징으로 하는 만성적인 질환이다. 군날개의 섬유혈관성 조직은 절제술 후에도 재증식이 일어나며 다양한 재발률이 보고되고 있다. 군날개 절제술은 공막 노출법이나 절제술 후 일차봉합과 같은 단순 절제법과 자가 결막이나 양막을 이식하는 절제술 후 이식법으로 나눌 수 있으며 수술 방법에 따라 군날개의 재발률은 매우 다양하게 보고되고 있다. 공막 노출법에 비해 자가 결막 이식술은 재발률이 낮은 것으로 보고되고 있으나,¹ 공여 부위로부터 결막을 박리하여 얻은 후 수용 부위로 이식하는 복잡한 과정을 거쳐야 하는 단점이 있으며, 녹내장으로 인해 앞으로 섬유주 절제술을 받을 가능성이 있는 경우나 군날개의 범위가 넓은 경우에는 자가 결막 이식술을 시행하는데 제한이 있다.² 이를 대체할 수 있는 조직을 찾는 과정에 안 표면 질환에서 결막 하 섬유조직과 변화된 결막을 제거한 후 구 결막을 위한 기질

로써 양막을 이용하여 군날개 수술을 하는 방법이 시도되고 있으며, Prabhasawat et al³은 일차성 군날개에 대해 시행한 자가 결막 이식술의 경우 2.6%, 양막이식술의 경우 10.9%의 재발률을 보고하였다.

이와 같이, 군날개의 재발은 수술법에 의해 변화된 안구 표면의 미세 환경 변화에 의해 조직의 증식이 유도되거나 혹은 억제될 수 있으며, 이런 반응을 조절하고 매개하는 인자로 여러 종류의 성장인자들이 있다. Transforming growth factor- β (TGF- β), vascular endothelial growth factor (VEGF), connective tissue growth factor (CTGF) 등이 정상 결막에 비해 군날개 조직에서 발현이 증가된 것으로 보고되었다.⁴⁻⁶ 이러한 성장인자는 결막상피세포와 섬유아세포의 증식을 유도하고 이로 인해 군날개 조직의 섬유 혈관성 재증식을 유발하는데, 성장인자에 의해 자극된 섬유아세포의 증식을 억제하게 위해 수술 방법의 변형 외에도 다양한 형태의 부가적인 처치가 있으며 β -radiation 방사선 조사,^{7,8} 마이토마이신 C, 5-fluorouracil 등의 약물을 사용한 부가적인 처치에 대한 유효성이 보고되었다. 마이토마이신 C는 *Streptomyces caespitosus*에서 추출한 대사억제제로 세포의 DNA 합성을 억제하는 특성이 있어 군날개 재발방지에 수술 전⁹에 결막하 주사로 사용 되거나, 수술 중에¹⁰⁻¹² 혹은 수술 후에¹³⁻¹⁷ 사용되었다. Corticosteroid는 널리 알려진 항염증 제제로 거의 모든 종류의 수술에서의 수술 후 염증을 감소시키기 위해 국소적으로 또는 결막하 주입술로

■ 접 수 일: 2008년 12월 29일 ■ 심사통과일: 2009년 4월 23일

■ 책임저자 김 홍 균

대구광역시 중구 삼덕2가 50번지
경북대학교병원 안과
Tel: 053-420-5816, Fax: 053-426-6552
E-mail: okeye@hanmir.com

* 본 논문의 요지는 2008년 대한안과학회 제99회 춘계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

* 이 연구는 2006년도 경북대학교병원 생명의학연구소 연구비의 지원으로 이루어졌음.

사용될 수 있다. 또한 수술 후 염증 감소 외에 신생혈관생성, 섬유 아세포 활성을 감소시키는 것으로 알려져 있다. Prabhasawat et al¹⁸은 군날개의 재발이 예상되는 경우에 트리암시놀론을 결막하 주사하여 재발을 억제하였다고 보고하였다. Tan et al은 공막노출법으로 수술한 경우에 수술 전의 군날개 조직의 두께가 두꺼울수록 수술 후의 재발률이 증가된다고 보고하였다.¹⁹ 따라서, 저자들은 재발성 군날개 환자에 대해 수술 전에 마이토마이신 C 혹은 트리암시놀론 결막하 주사를 시행하여 수술 전의 증식성 성장인자들을 감소시키고 수술 전의 군날개의 형태학적 중증도가 감소되는 작용을 하여 수술 후 군날개의 재발률에 영향을 줄 수 있을 것으로 기대하였다.

저자는 재발성 군날개 환자에서 부가적 처치로서 결막하 트리암시놀론 혹은 마이토마이신 C 주사의 유효성을 알아보기 위하여 수술 전 주사를 시행한 치료군과 치료하지 않은 대조군의 재발률과 수술 후 형태학적 중증도를 비교 분석

하였다. 그리고, 수술 전 치료가 군날개 조직에서 발현되는 증식성 인자에 어떠한 영향을 주는지 알아보기 위하여, 군날개 절제술 시에 얻어지는 조직을 얻어 실험적으로 TGF- β 1, - β 2, VEGF, CTGF의 유전자 발현 정도를 측정하여 비교하여 보았다.

대상과 방법

군날개 수술 전 부가적 처치가 재발에 미치는 영향에 대한 임상적 분석

2006년 6월부터 2007년 2월까지 본원에서 재발성 군날개로 진단받고 군날개 절제술을 시행 받은 50명 50안의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 대상 환자의 군날개는 적어도 한 번 이상 재발한 경우로 제한하였다.

수술 전 대상환자는 병력청취와 안과적 검사가 시행되었고

Table 1. The standard grading system of pterygium based on the photography captured by image capture system

Location (L)	
L1	abnormal fibrovascular tissues were confined conjunctival area
L2	abnormal fibrovascular tissues were located in the limbal area (≤ 1.0 mm from the limbus)
L3	abnormal fibrovascular tissues were encroached over the limbal area (> 1.0 mm from the limbus)
Thickness (T)	
T0	no elevation
T1	minimal elevation with definite confirmation of episcleral vessel in most of the elevated area
T2	moderate elevation, episcleral vessel can be found in some of the elevated area
T3	marked elevation, episcleral vessel cannot be found because of the pterygial fleshiness
Vascularity (V)	
V0	no directional vascular pattern
V1	minimal vascularization with unidirectional pattern
V2	moderate vascularization with unidirectional and enlarged vessels
V3	Marked vascularization with unidirectional, engorged vessels

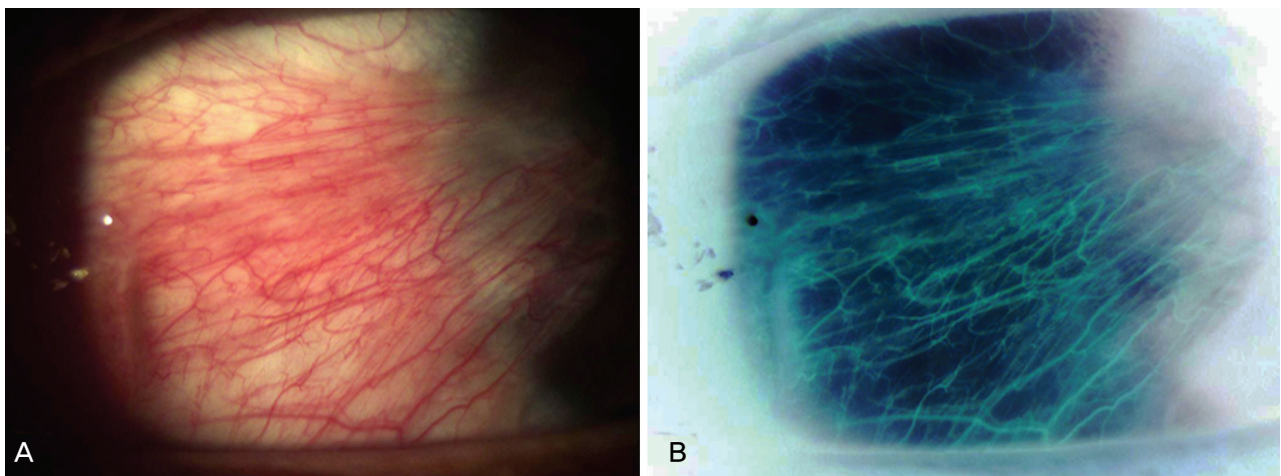


Figure 1. (A) The preoperative slit lamp photograph captured by image capture system. (B) Converted image by computer program (Photoshop CS2®, Adobe sys, Inc. USA) to compare the vascularity of each pterygial tissue.

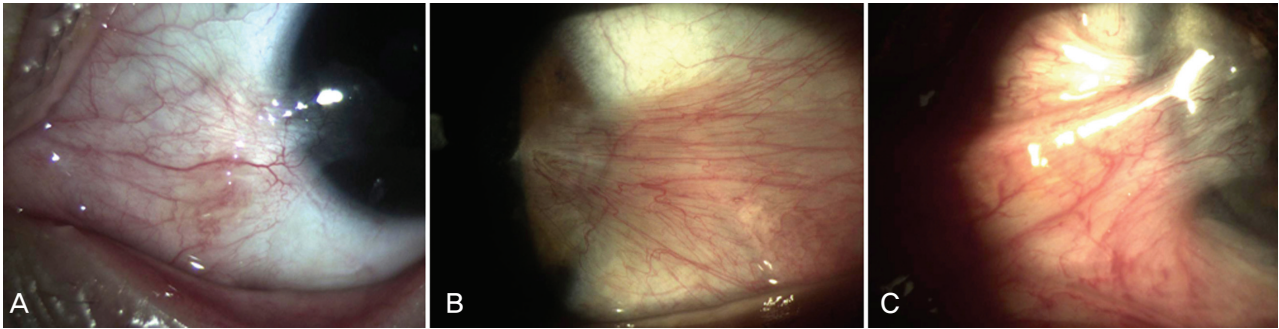


Figure 2. Standard Photographs classified by the pterygial thickness. (A) T1, minimal elevation with definite confirmation of episcleral vessel in most of the elevated area. (B) T2, moderate elevation, episcleral vessel can be found in some of the elevated area. (C) T3, marked elevation, episcleral vessel cannot be found because of the pterygial fleshiness.

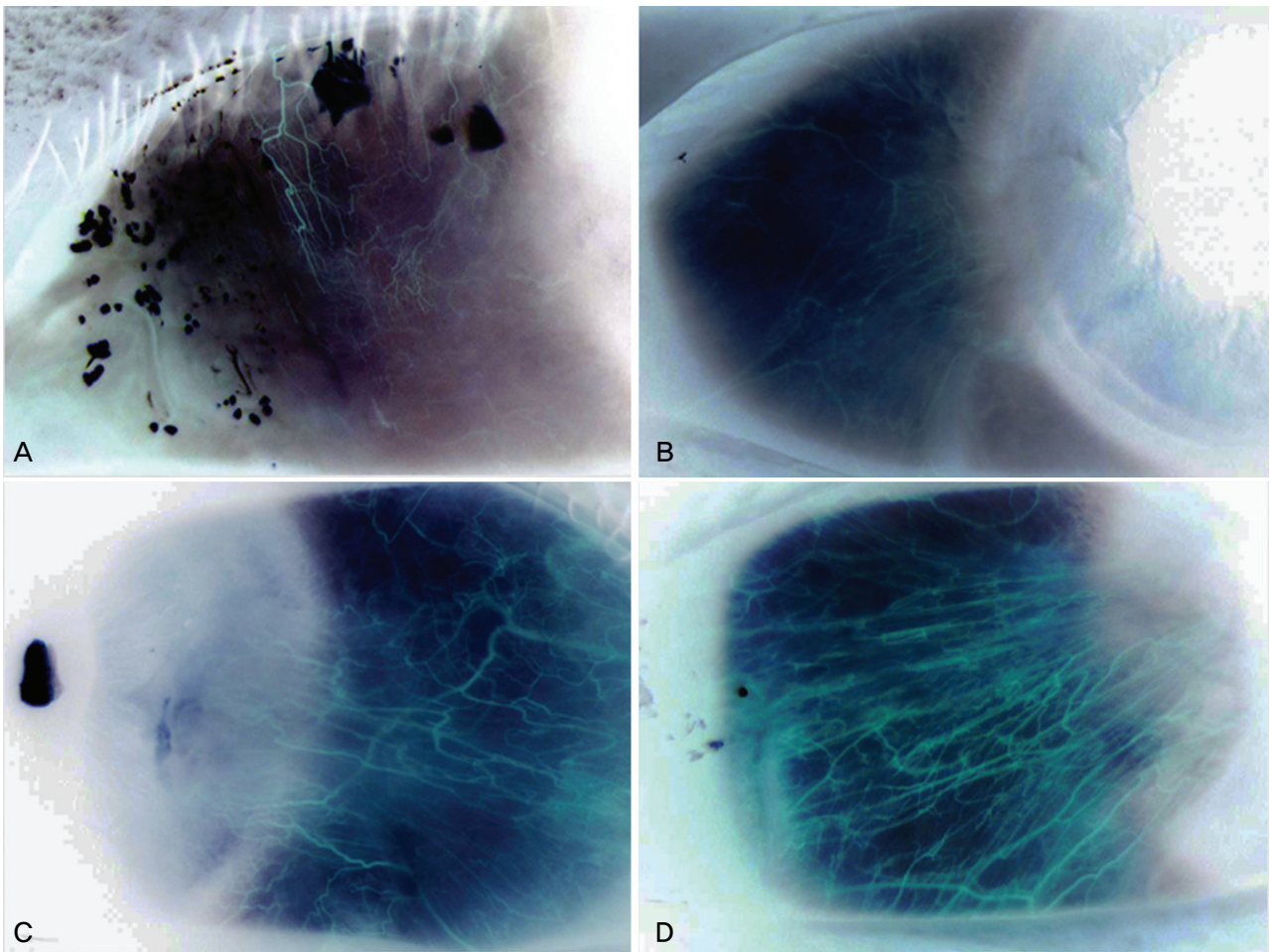


Figure 3. Standard Photographs classified by the pterygial vascular proliferation. (A) V0, no directional vascular pattern. (B) V1, minimal vascularization with unidirectional pattern. (C) V2, moderate vascularization with unidirectional and enlarged vessels (D) V3, marked vascularization with unidirectional, engorged vessels.

세극등현미경검사를 통하여 대상 환자의 군날개 증식 정도를 수술자가 직접 관찰하고 세극등에 장착된 화면 촬영 시스템 (Emedio[®], Korea)을 이용하여 촬영된 군날개 사진을 각각의 환자별로 표준화된 방법에 따라 수치화한 후 군날개가 각

막을 침범한 정도(L), 조직의 두께(T), 조직의 혈관화 정도 (V)를 구분하였다(Table 1). 조직의 혈관화 정도는 세극등 현미경의 조명에 의한 반사와 조직의 두께로 인해 얻어진 사진만으로는 심한 정도를 구별하기가 힘들어 조직의 디지털

사진 파일을 Photoshop CS2[®] (Adobe System Inc. USA)를 이용하여 각 픽셀의 RGB값을 동일화(equalize)시킨 후 색상을 역전(invert)시킨 사진을 얻은 후에 각각의 사진에서 부각된 혈관성의 정도를 확인하도록 하였다(Fig. 1). 섬유성 증식의 두께와 혈관성의 정도는 각각의 레벨에서 표준화 사진을 정하고 서로 비교하여 심한 정도를 분류하였다(Fig. 2, 3). 모든 환자에서 각각의 각막의 침범 정도, 조직의 두께, 혈관화 정도를 한 명의 검사자에 의해 두 번 맹검적으로 측정하였으며 불일치하는 경우는 다시 한 번 표준화 사진과 비교 분석하여 최종 결정하도록 하고 일치도 판정은 통계적인 방법으로 분석하였다(Kappa statistics, SPSS ver. 14.0 for window).

대상 환자 중 20안은 수술 전 아무런 부가적 처치를 하지 않았고 8안에서 부가적인 치료로 수술 4주 전에 군날개 조직의 윤부 쪽 결막하에 0.15 mg/ml 마이토마이신 C 0.1 ml 주사를 시행하였고 22안에서 수술 2주 전에 군날개 조직의 윤부 쪽 결막하에 트리암시놀론 아세트나이드 4 mg (0.1 ml) 주사를 시행하였다.

모든 환자는 한 명의 술자에 의해, 동일한 방법으로 시행되었다. 국소 점안 마취제인 0.5% proparacaine hydrochloride를 수술 5분 전부터 점안 마취하였고 간헐적으로 2% Lidocaine 을 군날개 절제부위에 국소 점안 마취한 후 군날개의 상하 결막을 윤부에서부터 절개한 다음 방사상으로 군날개 조직과 비측의 결막하 섬유 혈관성 조직을 제거하였고, 각막 위의 군날개 머리 조직은 Castroviejo suturing forcep으로 잡아 뜯는 방법으로 절제하면서 15번 blade로 각막 중심부에서 윤부로 굽어 제거하였다. 군날개절제 후 0.04% (0.4 mg/ml) 마이토마이신 C를 적신 스폰지로 군날개가 제거된 상측과 하측 구석 테논낭 하에 2분간 유지시키고 충분한 양의 BSS용액으로 세척해 주었다. 상이측 결막에 2% Lidocaine을 결막하 주사하여 결막을 결막하 테논낭으로부터 분리한 후 결막상피 조직을 박리하여 이식편을 준비하여, 군날개 제거 후 남겨진 공막에 자가 결막이식술을 시행하고 비측에 자가 결막이 부족한 부분은 양막이식술을 병행하여 시행하였다. 각각의 이식술은 조직접착제(Greenplast[®], greencross pharm, Korea)를 이용하여 접착하도록 하고 모서리 부분은 10-0나일론으로 봉합하였다. 수술 종료 시 치료용 콘택트 렌즈를 삽입하였다.

수술 후 처치는 항생제 점안액(0.5% Moxifloxacin)을 점안 후 거즈를 이용하여 압박대를 하고 다음날 제거하였으며 2주간 항생제 점안액(0.5% Moxifloxacin, Vigamox[®], Alcon)과 방부제가 포함되지 않은 0.1% hyaluronic acid (Hyalain mini[®] Santen)을 각각 하루 4번 점안하도록 하였고 스테로이드 점안액(1% prednisolone acetate, Predforte[®],

Allergan)은 첫 2주간 하루 4번 점안한 후 횡수를 줄여서 총 4주간 점안하도록 하였다. 봉합사는 수술 후 1주째 발사하였다. 추적관찰은 수술 후 1일, 1주, 2주, 4주째 하였으며 그 이후로는 매 2개월마다 하였다. 수술 후 환자는 최소 6개월 이상 추적 관찰된 경우만을 포함하였다. 매 추적 관찰 시 세극등현미경검사를 통하여 환자의 재발 유무를 점검하였고 최종 추적 방문 시 촬영된 술 후 사진으로 재발 유무를 판정하였다. 수술 후 재발은 군날개 제거 후 창상을 넘어 새로 발생한 모든 종류의 재증식 섬유 혈관성 조직을 포함하도록 정의 하였으며 표준화된 형태학적 분류에 따라 재발의 정도도 동일하게 분류하였다. 수술이 필요한 정도의 재발은 각막 윤부를 1 mm 이상 넘어 침범하고(L3), 군날개 조직의 확연한 용기와 두터운 조직으로 상공막 혈관이 보이지 않는 경우이거나(T3) 혈관화 정도가 방향성을 가진 율혈된 혈관이 대부분일 때(V3), 혹은 조직의 재증식으로 인한 섬유화 반흔으로 인해 복시 증세가 나타나는 경우로 정의하였다. 재발한 군과 재발하지 않은 군에 대해 수술 전 부가적인 치료의 변수에 대한 영향을 통계적 분석을 실시하여 알아보았다(Mann-Whitney U test and chi-square test, SPSS ver. 14.0 for window).

재발성 군날개 환자에서 수술 전 부가처치에 따른 수술 시 제거한 군날개 조직에서 성장인자의 발현 비교 - 조직채취와 역전사 연쇄 중합 반응

수술 전 환자에게 조직채취와 유전자 검사에 대한 동의를 서면으로 구한 후 환자를 대상으로 수술 시 얻어진 군날개의 머리부분의 약 3 mm의 조직을 채취하였다. 대상환자는 수술 전 비치료군은 18안에서, 마이토마이신군은 5안, 그리고 트리암시놀론에서는 15안에서 조직을 채취하였다. 얻어진 조직은 TRIzol reagent (Molecular Research Center Inc., Cincinnati, USA)를 이용한 guanidium thiocyanate/phenol/chloroform 추출방법으로 전체 RNA를 추출하였다. 먼저 조직을 TRIzol reagent 1 ml와 믹서로 충분히 처리하여 상층액의 1/10에 해당하는 양의 1-bromo-3-chloropropane을 넣는다. 상층의 수성층을 조심스럽게 채취하여 같은 양의 isopropanol과 섞은 다음 -70℃에서 1시간 이상 RNA를 침전시키고 원심 분리하여 RNA pellet을 얻은 후 이를 다시 75% ethanol로 씻어낸 후 건조시킨다. 이 pellet은 다시 diethylpyrocarbonate (DEPC)-treated water에 다시 포말시킨 후 자외선 흡광 광도계(UV spectrometer; DU530, Beckman, USA)를 이용하여 A260/A280을 측정하여 정량하였다. cDNA는 2 µg의 total RNA로 합성하고 일정 양의 cDNA들을 TGF-β1, -β2, CTGF, VEGF에 대한 각각의

gene-specific primer set들로서 증폭시킨다. PCR 증폭은 94℃에서 3분간 초기 증폭시키고 다시 94℃에서 1분간 한 주기, 각각의 primer에 따른 적정 풀림 온도에서 1분, 72℃에서 1분간 증폭, 그리고 최종 증폭을 위해 72℃에서 5분간 시행한다. 각각의 primer에 해당하는 적정 풀림 온도와 시행한 주기는 다음과 같이 하였다: β -actin as a reference; 59℃, 26 cycle, CTGF; 58℃, 28cycle, TGF- β 1; 63℃, 29cycle, TGF- β 2; 56℃, 32cycle, and VEGF; 58℃, 32cycle. PCR 산물은 1.0% agarose gel에서 전기 영동하여 분리하고 밴드 크기의 측정을 위해 pWON DNA marker (Jeil Biotech, Daegu, Korea)를 사용하였다.

결 과

군날개 수술 전 부가적 처치가 재발에 미치는 영향에 대한 임상적 분석

전체 환자는 50명 50안이었고 남자가 18안 여자가 32안이었으며 평균나이는 53.48±11.53(22~73세)이었다. 모든 대상 환자는 이전에 최소 한 번 이상의 군날개 제거술을 시행 받은 적이 있고 첫 번째 재발인 경우가 40안이었고 두 번째 재발인 경우가 8안이었으며 3번째 재발인 경우가 2안이었

다. 수술 전에 세극등현미경검사 시 얻은 이미지를 분석하여 군날개를 두께, 혈관의 증식 정도, 각막 내 침입 정도를 분류하였는데 한 명의 연구자가 각각 2번씩 동일 이미지를 분류하였고, 이 두 번의 분류에서 같은 등급으로 분류하는 일치도는 통계학적으로 매우 유의하게 높았다(Kappa statistics, 0.84 $p<0.0001$). 수술 전의 대상 환자들의 형태학적 중증도는 1안을 제외한 모든 환자에서 윤부를 1 mm 이상 넘어 각막까지 침범해 있었고(L3), 1안은 각막 윤부에 국한된 범위를 보였으나(L2) 세 번째 재발로 T3의 조직의 두께와 높은 혈관 증식(V3) 및 검구 유착 등이 관찰되어 수술 적응증이 되었다. 16안에서 T2의 두께를 보인 반면 34안에서 T3의 두께를 보였다. 13안에서 V2의 혈관 증식을 보였으나 나머지 37안에서 V3의 높은 혈관 증식이 관찰되었다. T1, V1의 저증식성 대상환자는 없었다. 9안에서는 심한 섬유화 증식으로 안검과 구결막이 유착된 소견을 보였다.

수술 후 추적관찰은 최소 6개월에서 18개월이었고 평균 8.5±3.5개월간 관찰하였다. 최종 추적 관찰 시에 최소한의 재발은 50안 중 15안(30%)에서 관찰되었으며 재수술이 필요한 재발은 2안(4%)에서 관찰되었다.

수술 전 부가적 처치에 따른 각막을 침범한 정도, 조직의 두께, 혈관화 정도를 구분하여 그 값을 합산하여 수술 전과 수술 후의 조직의 침습도 정도를 비교하였다. 조직의 침습

Table 2. Demographic data and preoperative severity score

	Non-treated group (A)	Preoperative MMC* group (B)	Preoperative TA† group (C)	<i>p</i> value‡		
				A-B	A-C	B-C
Eye (numbers)	20	8	22			
Sex (Male/Female)	6/14	4/4	8/14			
Age (Years)	56.85±9.74	52.38±18.52	50.82±9.58			
Severity score						
Thickness	2.65±0.49	2.88±0.35	2.64±0.49	0.381	0.927	0.344
Vascularization	2.70±0.47	3.00±0.00	2.68±0.48	0.237	0.900	0.202
Location	3.00±0.00	3.00±0.00	2.95±0.21	1.000	0.340	0.872
Total	8.35±0.81	8.88±0.35	8.27±0.76	0.165	0.680	0.070

* MMC=mitomycin; † TA=triamcinolone; ‡ Obtained by Mann-Whitney U test.

Table 3. Postoperative fibrovascular proliferative score and recurrence rate

	Non-treated group (A)	Preoperative MMC* group (B)	Preoperative TA† group (C)	<i>p</i> value§		
				A-B	A-C	B-C
Post-op‡ score						
Thickness	0.70±0.98	0.63±1.19	1.50±1.14	0.709	0.021	0.087
Vascularization	0.65±0.88	0.50±1.07	1.73±1.16	0.601	0.003	0.024
Location	0.65±0.88	0.63±1.19	1.36±1.09	0.746	0.026	0.078
Total	2.0±2.63	1.75±3.41	4.59±2.87	0.709	0.004	0.045
Post-Op‡ recurrence rate						
minimal recurrence (%)	5/20 (25%)	2/8 (25%)	8/22 (36%)			
Recurrence demanding reoperation (%)	0/20 (0%)	1/8 (12.5%)	1/22 (4.5%)			

* MMC=mitomycin; † TA=triamcinolone; ‡ Post-op=post operation; § Obtained by Mann-Whitney U test.

Table 4. The mRNA expression profile (mean±SD) relative to actin mRNA expression in pterygial tissue according to the preoperative treatment

	TGF-β1	TGF-β2	CTGF	VEGF
Preoperative no treatment Group(A)	0.40±0.31	0.83±0.67	0.51±0.49	0.62±0.63
Preoperative mitomycin Group (B)	0.55±0.28	0.69±0.45	0.85±0.29	0.17±0.12
Preoperative triamcinolone Group (C)	0.63±0.47	0.73±0.31	0.68±0.46	0.82±0.78
<i>p</i> value*				
A-B	0.416	0.691	0.075	0.301
A-C	0.176	0.630	0.275	0.325
B-C	0.824	0.866	0.391	0.056

*Obtained by Mann-Whitney U test.

TGF-β1, -β2=transforming growth factor-β1, β2; CTGF=connective tissue growth factor; VEGF=vascular endothelial growth factor. There were no statistical difference between groups in each parameters (Mann-Whitney U test, $p>0.05$).

도는 수술 전 아무런 처치를 하지 않은 군에서 평균 8.35 ± 0.81 이었으며 수술 전 마이토마이신을 결막하 주사한 군은 8.88 ± 0.35 , 수술 전 트리암시놀론을 결막하 주사한 군은 8.27 ± 0.76 으로 술 전 침습도는 통계적으로 세 군 간의 유의한 차이가 없었다($p>0.05$, Mann-Whitney U test)(Table 2).

수술 후 침습도는 수술 전 아무런 처치를 하지 않은 군에서 평균 2.0 ± 2.63 이었으며 수술 전 마이토마이신을 결막하 주사한 군은 1.75 ± 3.41 , 수술 전 트리암시놀론을 결막하 주사한 군은 4.59 ± 2.87 로 수술 전 트리암시놀론을 주사한 군에서 수술 전 아무런 처치를 하지 않은 군과 수술 전 마이토마이신을 주사한 군에 비해 침습도가 통계학적으로 유의하게 높았다(각각 $p=0.004$, $p=0.045$, Mann-Whitney U test)(Table 3).

최종 추적 방문일의 세극등현미경검사상 최소한의 섬유 혈관성 증식이 발견된 재발(minimal recurrence)은 수술 전 아무 부가적 처치를 하지 않은 군에서 20안 중 5안(25%)이었으며 수술 전 마이토마이신을 결막하 주사한 군은 8안 중 2안(25%)이었고, 수술 전 트리암시놀론을 결막하 주사한 군에서는 22안 중 8안(36%)이었고 재수술이 필요한 정도의 재발은 수술 전 아무 부가적 처치를 하지 않은 군에서는 20안 중 0안(0%)이었으며 수술 전 마이토마이신을 결막하 주사한 군에서 8안 중 1안(12.5%), 수술 전 트리암시놀론을

결막하 주사한 군에서 22안 중 1안(4.5%)으로 총 2안에서 관찰되었으며 수술 전에 사용된 부가적인 처치는 수술 후 재발률에 통계학적인 영향을 주지는 못하였다($p>0.05$, chi-square test).

재발성 군날개 환자에서 수술전 부가처치에 따른 수술시 제거한 군날개 조직에서 성장인자의 발현 비교 - 조직채취와 역전사 연쇄 중합 반응(RT-PCR)

군날개 수술 시 제거한 조직에서 TGF-β1, -β2, CTGF, VEGF의 상대적인 발현양상을 수술 전 부가적 처치에 따라 정량적으로 비교하였다. 대조군인 비치료군은 18안에서, 마이토마이신 치료군은 5안, 트리암시놀론 치료군은 15안에서 조직을 채취하였다.

각각의 조직에서 actin에 비교한 상대적인 mRNA의 발현율을 측정한 결과 각각의 성장인자들은 부가적 처치에 따른 통계적인 차이를 보이지 않았으며, 대조군인 비치료군에 비해서도 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$, Mann-Whitney U test)(Fig. 4, Table 4). VEGF는 마이토마이신군에서 비치료군과 트리암시놀론군에 비해 유전자 발현이 상대적으로 적게 나타나는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

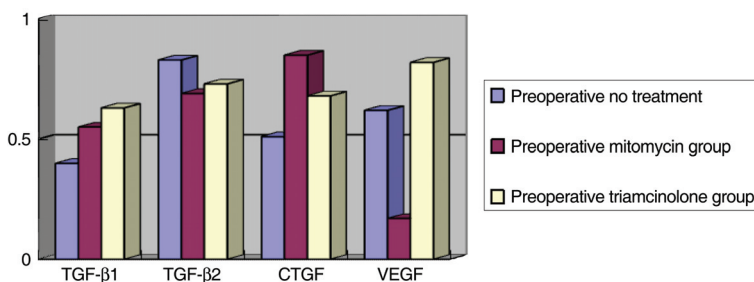


Figure 4. The mRNA expression profile (mean) relative to actin mRNA expression in pterygial tissue according to the preoperative treatment (TGF-β1, -β2=transforming growth factor-β1, β2; CTGF=connective tissue growth factor; VEGF=vascular endothelial growth factor). There were no statistical difference between groups in each parameters (Mann-Whitney U test, $p>0.05$).

고 찰

군날개의 수술적 치료 후 재발률은 수술 전 부가적 처치, 수술 방법, 수술자의 경험 등에 따라 많은 차이를 보일 수 있다.

마이토마이신은 군날개 재발을 예방하거나 녹내장 여과 수술에서 주로 사용되는데 *Streptomyces caespitosus*로부터 추출된 항종양제로 DNA 합성을 억제하면서 상공막층에서 섬유 아세포의 증식을 억제한다. 또한 트리암시놀론은 중등도 이상의 항염증 효과를 가진 스테로이드로서 섬유 아세포의 활동성을 감소시키고, 신생혈관생성과 염증을 억제시킨다. Donnenfeld et al²⁰은 원발성 또는 재발성 군날개 환자에서 수술 전 1달 전에 마이토마이신 0.15 mg/ml 0.1 ml를 결막하 주입함으로써 36안 중 2안(6%)의 재발률을 보고하였고, Prabhasawat et al¹⁸은 이전에 군날개 절제술을 시행 받은 환자에서 임박한 재발성 군날개(군날개 절제한 부위에 섬유 혈관성 조직이 자라있으나 각막을 침범하지 않은 상태)가 있는 환자를 대상으로 결막하 20 mg (0.5 ml)의 트리암시놀론을 주입하여 71.4%의 성공률과 14.3%의 재발률을 보고하였다. 이것은 국소적 스테로이드 점안액을 사용한 대조군의 48.6%의 성공률과 31.4%의 재발률에 비해 효과적인 방법이라고 보고하였다. 저자들은 이러한 근거를 바탕으로 수술 전 부가적 처치로서 마이토마이신 혹은 트리암시놀론 결막하 주입을 통해, 섬유 혈관성 조직에 약물의 높은 농도를 유지시키는 것이 수술 후 섬유아세포의 재증식을 예방하는 방법이 될 수 있는지 알아보려고 하였다.

Chen et al²¹은 마이토마이신 0.10 mg/ml의 농도가 섬유 아세포 증식을 억제하며 0.3 mg/ml 이상의 농도는 실제로 섬유 아세포의 세포사를 야기한다고 하였다. 본 저자는 0.15 mg/ml의 농도를 선택하였는데 이것은 치료 효과를 보는 농도보다 조금 높으면서 세포사와 연관된 세포 독성 농도보다 훨씬 낮은 농도이다. Donnenfeld et al²⁰의 연구에서도 저자와 같은 농도를 사용하여 보고하였다. 수술 전 결막하 주사를 시행하는 시기도 수술 4주 전으로 Donnenfeld et al²⁰의 연구와 동일하게 시행하였다. 마이토마이신을 결막하 주입하는 것은 약제에 대한 안표면의 노출을 최소화하면서 상피줄기 세포 독성을 줄이면서 동시에 결막하 공간에 활성화된 섬유 아세포에 직접적으로 약제를 주입하고자 하였다.

트리암시놀론의 결막하 주사는 사용되는 질환과 병변에 따라, 4 mg에서 20 mg까지 다양한 농도로 쓰이고 있으나 본 연구에서 망막 질환에서의 적용과 달리 트리암시놀론 약제가 공막이나 망막까지 도달할 필요가 없는 점과 트리암시놀론 주사 후 안압 상승과 같은 합병증을 고려해 보다 적은 농도를 선택하여 4 mg (0.1 ml)를 군날개 병변 부위의

결막하 주사를 시행하였다. 트리암시놀론 결막하 주사 2주 후 군날개 절제술을 시행하였는데 이 시기는 공막염이나 포도막염에서 트리암시놀론 결막하 주사 2주 후 증상적 호전이 나타나는 것을 고려하여 결정하였다.

저자의 연구에서는 군날개 수술 전 부가적인 처치로 8안에서 수술 4주 전에 결막하 0.15 mg/ml 마이토마이신 C 0.1 ml를 주사하였고 22안에서 수술 2주 전에 트리암시놀론 아세트나이드 4 mg (0.1 ml)를 결막하 주사하여 수술 전 부가적인 처치를 시행하지 않은 20안과 재발률을 비교하였으나 수술 전에 사용된 부가적인 처치는 군에 따른 재발률의 차이가 없었다.

Donnenfeld et al²⁰이 수술 4주 전에 마이토마이신 0.15 mg/ml 0.1 ml를 결막하 주사하여 36안 중 2안의 재발률을 보고하여 효과적이라고 하였으나 36안의 대상자 중 56%인 20안이 원발군이었고 44%인 16안만이 재발군이었으나 저자의 연구에서 모든 환자에서 적어도 한 번 이상의 재발이 있는 심한 경우를 대상으로 하였으므로 두 연구에서 대상자 선정에서 차이가 있어 재발률을 직접적으로 비교할 수 없었다. 또한 Donnenfeld et al²⁰의 연구에서 대조군 없이 36안 모두에서 마이토마이신 결막하 주사를 시행하여 마이토마이신을 결막하 주사하지 않은 경우와 재발률의 직접적 비교가 없어 수술 4주 전 마이토마이신 결막하 주사가 재발률 감소에 효과가 있다고 할 수 없으며 반면 저자의 연구에서는 수술 전 처치가 없는 대조군 20안과 수술 4주 전 마이토마이신 결막하 주사를 시행한 8안에서 재발률의 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 다만 마이토마이신 결막하 주사한 군이 8안으로 그 수가 작아 좀더 정확한 재발률 분석을 위하여 더 많은 환자에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Prabhasawat et al¹⁸은 이전에 군날개 절제술을 시행 받은 환자 중 임박한 재발성 군날개 즉 각막을 침범하지 않았으나 군날개 절제 부위에 섬유 혈관성 조직이 자라 있는 환자에서 결막하에 20 mg (0.5 ml)의 트리암시놀론을 주입하여 71.4%의 성공률을 보고하였는데 이 연구에서의 성공률은 임박한 군날개 단계에서 결막의 충혈 정도, 군날개 크기에 따른 점수를 매겨 그 점수가 증가하지 않는 경우나 군날개의 진행이 없는 경우로 하여 본 연구에서와 같이 수술 전 부가적 처치로 트리암시놀론 결막하 주입을 시행 하고 수술 후 재발하지 않는 경우를 성공으로 보는 것과 기준의 차이가 있다. 즉 Prabhasawat et al¹⁸의 연구에 의하여 재발까지의 진행을 막기 위한 방법으로 재발이 임박한 군날개 환자에서 진행을 막기 위한 방법으로 트리암시놀론 결막하 주입을 시도해 볼 수 있겠지만 본 연구에서처럼 수술이 필요한 군날개 환자에서 수술 후 재발을 막기 위한 방법으로

군날개 수술의 전 처치로 트리암시놀론을 결막하 주입하는 것은 유효하지 않았다. 또한 Prabhasawat et al¹⁸의 연구에서 국소적인 스테로이드 점안액만을 사용한 대조군의 48.6%의 성공률에 비해 트리암시놀론을 결막하 주입한 경우가 성공률이 높다고 하였지만 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으므로($p=0.088$, chi-square test) 임박한 군날개 환자의 치료로도 트리암시놀론 결막하 주사가 효과적이라 하기 어렵다.

또한 Donnenfeld et al²⁰의 연구에서 마이토마이신 결막하 주사 4주 후에 공막 노출법으로 군날개 수술을 시행하였고 Prabhasawat et al¹⁸의 연구에서는 특별한 수술은 시행하지 않고 트리암시놀론 결막하 주사를 단독으로 시행하여 재발률이나 성공률을 산출한 것이라서 본 연구에서처럼 자가 결막 이식술과 양막이식술을 병합하여 군날개 수술을 하고 수술 전 부가적 처치로서의 마이토마이신이나 트리암시놀론을 사용한 것과는 수술 방법의 차이가 있어서 결과를 직접적인 비교하는 것은 적절하지 않다. 이것은 수술 전 처치와 수술 방법의 조합에 따라 결과가 다를 수 있으며 가장 재발률이 낮은 것으로 알려진 자가 결막 이식 수술을 시행한 본 연구의 경우 수술 전 부가적 처치를 시행하지 않아도 충분히 재발률이 낮아서 수술 전 부가적 처치를 시행한 경우와 재발률에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았을 것으로 사료된다. 즉, 군날개 절제술을 고려할 때 부가적인 처치에 의한 영향에 비해 수술 방법의 선택에 따른 영향이 더 중요하다. 재수술이 필요한 군날개 환자에서 수술은 필수적인 치료 방법으로 수술 전 부가적인 처치보다, 재발률을 낮출 수 있는 효과적인 수술 방법의 선택이 우선적으로 고려해야 할 것으로 사료된다.

형태학적인 침습도는 수술 전에 세 군에서 유의한 차이를 보이지 않은데 반해 수술 후에는 수술 전 트리암시놀론을 주사한 군에서 수술 전 아무런 처치를 하지 않는 군과 수술 전 마이토마이신을 주사한 군에 비해 침습도가 통계학적으로 유의하게 높았다. 수술 전 트리암시놀론을 결막하 주사한 군에서 수술 전 처치가 없었던 군에 비해 각막 침범의 정도, 조직의 두께, 혈관 신생의 정도 모두에서 통계학적으로 유의하게 높은 점수를 기록하였다. 따라서, 재수술이 필요한 군날개 환자에서 수술 전 트리암시놀론 결막하 주사를 시행하는 것은 오히려 군날개의 침습도를 증가시킬 수 있어 주의해야 할 것으로 생각된다. 저자들은 수술 전 트리암시놀론을 주사하는 것이 조직 내에 침착되어 이물반응과 같은 작용을 하여 조직의 침식도를 오히려 유발하였을 것으로 추정하지만 정확한 기전에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 이와 같이, 마이토마이신이나 트리암시놀론을 결막하 주사한 수술 전 부가적 처치는 군날

개 재발률에 영향을 주지 못하였고, 오히려 수술 전 트리암시놀론을 결막하 주사한 군에서 수술 후 형태학적 침습도가 높게 측정되어 수술 전 부가적인 처치로서의 결막하 마이토마이신 혹은 트리암시놀론 주사는 유효성을 발견할 수 없었다.

다음으로 저자는 수술 전 처치가 군날개 조직의 내부에 어떠한 영향을 주는지 알아보고자 군날개 조직에서 발현이 증대된 것으로 보고된 TGF- β 1, TGF- β 2, CTGF, VEGF 등을 수술 시 채취한 군날개 조직에서 비교 분석하였다. TGF- β 는 수많은 생리적인 과정과 발생, 혈관신생, 염증, 섬유화, 창상치유, 그리고 종양형성 등과 같은 병리적인 과정에 관여하는 중요한 성장인자이다.²² 정상 각막에서 TGF- β 1이 윤부 결체조직에서 발견되고 TGF- β 2는 모든 결체 조직에서 규칙적으로 발현되며 각막창상치유과정에서 TGF- β 1은 섬유 아세포의 증식과 이동, 근성 섬유아세포 myo-fibroblast로의 이행에 관여하고 VEGF를 유도하는 것으로 알려져 있다.²³ 군날개 조직에서도 활성화된 섬유 아세포의 존재는 TGF- β 의 작용에 의한 것으로 여겨지고 정상결막에 비해 군날개 조직에서 상대적으로 발현이 증대된 것으로 보고된다.⁴ 한편 Van Setten et al은 섬유성 증식을 유도하는 또 다른 성장인자인 CTGF의 발현이 정상조직에 비해 군날개 조직에서 증대되었음을 보고하였고 이 CTGF가 혈관증식유도 성장인자인 VEGF와 동시에 존재하여 이들 두 성장인자의 상호 협력 작용에 대해 주목하였다.⁶ VEGF는 몇몇 면역 조직화학 염색에서 군날개 조직에서 발현이 증가되었음이 보고되었고 상피의 표층이나 바닥 층에서 많이 염색되었다고 하였다.⁵ 저자들은 본 연구에서 마이토마이신이나 트리암시놀론과 같은 약제가 섬유 아세포의 활성을 감소하고 염증을 줄여 줌으로서, 증식성 성장인자의 발현과 작용을 억제하여 줄 것으로 기대하고 수술 전에 결막하 주사를 시행하였다.

결과에서 언급한 바와 같이 비치료군에서의 TGF- β 1, TGF- β 2, CTGF, VEGF의 발현과 치료군에서의 발현이 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 마이토마이신 군에서 VEGF가 상대적으로 감소된 발현 정도를 보여 조직에 일부 영향을 주는 것으로 생각할 수 있으나 통계적인 차이를 보이지 않았고, 임상적인 결과에서도 수술 후 재발률을 감소시킬 수 있는 정도의 의미 있는 치료법이 되지는 못하였다.

이러한 결과는 수술 전 치료가 재발률이나 형태학적 증진도에 영향에 효과적인 영향을 미치지 못한 결과와 일치하며, 이것은 항염증 효과나 항대사제의 효과가 수술 전 결막하 주사 방법으로는 조직에 미치는 영향이 미미하여 조직 내 성장인자의 조절 효과가 없었음을 의미한다.

결론적으로 군날개의 치료 시에 수술 전 부가적 처치로서 결막하 주사에 의한 조직의 증식성 조절은 효과가 없었으며 절제술 후 군날개의 재발을 방지하기 위한 가장 좋은 방법은 수술 전에 사용하는 부가적인 처치보다 자가결막이식술과 같은 효과적인 수술방법을 시행하는 것이 가장 중요할 것으로 사료된다. 그리고, 군날개 절제술 후 재증식 단계에서 진행을 멈추거나 완화시키기 위해 결막하 트리암시놀론 주사를 시행하는 것은 재수술을 고려해야 할 정도의 환자에서는 효과가 없으며 수술 후 침습도를 증대시킬 수 있으므로 유의해야 할 것이다.

참고문헌

- Sanchez-Thorin JC, Rocha G, Yelin JB. Meta-analysis on the recurrence rates after bare sclera resection with and without mitomycin C use and conjunctival autograft placement in surgery for primary pterygium. *Br J Ophthalmol* 1998;82:661-5.
- Oh TH, Choi KY, Yoon BJ. The effect of conjunctival autograft for recurrent pterygium. *J Korean Ophthalmol Soc* 1994;35:1335-9.
- Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, Tseng SC. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology* 1997;104:974-85.
- Kria L, Ohira A, Amemiya T. Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor, platelet derived growth factor, transforming growth factor-beta and tumor necrosis factor-alpha in the pterygium. *Acta Histochem* 1996;98:195-201.
- Lee DH, Cho HJ, Kim JT, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in pterygia. *Cornea* 2001;20:738-42.
- Van Setten G, Aspiotis M, Blalock TD, et al. Connective tissue growth factor in pterygium: simultaneous presence with vascular endothelial growth factor - possible contributing factor to conjunctival scarring. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:135-9.
- De Keizer RJ. Pterygium excision with or without postoperative irradiation, a double-blind study. *Doc Ophthalmol* 1982;52:309-15.
- Alanuz-Camino F. The use of postoperative beta radiation in the treatment of pterygia. *Ophthalmic Surg* 1982;13:1022-5.
- Donnenfeld ED, Perry HD, Fromer S, et al. Subconjunctival mitomycin C as adjunctive therapy before pterygium excision. *Ophthalmology* 2003;110:1012-6.
- Cano-Parra J, Diaz-Llopis M, Maldonado MJ, et al. Prospective trial of intraoperative mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Br J Ophthalmol* 1995;79:439-41.
- Cardillo JA, Alves MR, Ambrosio LE, et al. Single intraoperative application versus postoperative mitomycin C eye drops in pterygium surgery. *Ophthalmology* 1995;102:1949-52.
- Panda A, Das GK, Tuli SW, Kumar A. Randomized trial of intraoperative mitomycin C in surgery for pterygium. *Am J Ophthalmol* 1998;125:59-63.
- Oguz H, Basar E, Gurler B. Intraoperative application versus postoperative mitomycin C eye drops in pterygium surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:147-50.
- Singh G, Wilson MR, Foster CS. Long-term follow-up study of mitomycin eye drops as adjunctive treatment of pterygia and its comparison with conjunctival autograft transplantation. *Cornea* 1990;9:331-4.
- Hayasaka S, Noda S, Yamanoto Y, Setogawa T. Postoperative instillation of low-dose mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Am J Ophthalmol* 1988;106:715-8.
- Chen PP, Ariyasu RG, Kaza V, et al. A randomized trial comparing mitomycin C and conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Am J Ophthalmol* 1995;120:151-60.
- Ma DH, See LC, Liao SB, Tsai RJ. Amniotic membrane graft for primary pterygium: comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment. *Br J Ophthalmol* 2000;84:973-8.
- Prabhasawat P, Tesavubul N, Leelapatranura K, Phonjan T. Efficacy of subconjunctival 5-fluorouracil and triamcinolone injection in impending recurrent pterygium. *Ophthalmology* 2006;113:1102-9.
- Tan DT, Chee SP, Dear KB, Lim AS. Effect of pterygium morphology on pterygium recurrence in a controlled trial comparing conjunctival autografting with bare sclera excision. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1235-40.
- Donnenfeld ED, Perry HD, Fromer S, et al. Subconjunctival mitomycin C as adjunctive therapy before pterygium excision. *Ophthalmology* 2003;110:1012-6.
- Chen CW, Huang HT, Bair JS, Lee CC. Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin C in refractory glaucoma. *J Ocul Pharmacol* 1990;6:175-82.
- Govinden R, Bhoola KD. Genealogy, expression, and cellular function of transforming growth factor-beta. *Pharmacol Therap* 2003;98:257-65.
- Nakamura K, Kurosaka D, Yoshino M, et al. Injured corneal epithelial cells promote myodifferentiation of corneal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2603-8.

=ABSTRACT=

The Effect of Preoperative Subconjunctival Injection of Mitomycin C and Triamcinolone in Recurrent Pterygium

Ji Hye Oh, MD, Hong Kyun Kim, MD, PhD

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

Purpose: To evaluate the effect of a preoperative subconjunctival injection of mitomycin C or triamcinolone in patients with recurrent pterygium.

Methods: The records of 50 eyes of 50 patients who received excision of recurrent pterygium between June 2006 and January 2007 were reviewed. The recurrence rate and postoperative fibrovascular growth were compared in the preoperative subconjunctival mitomycin C, or triamcinolone injection group and non-treated control group. Additionally, the quantitative expression level of the transforming growth factor- β 1, - β 2 (TGF- β 1, - β 2), connective tissue growth factor (CTGF), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in excised sample of the pterygium was assessed.

Results: There was no statistically significant difference in the recurrence rate and the relative gene expression level of growth factors in the triamcinolone group and the mitomycin group when compared with the non-treated control group. Postoperative fibrovascular proliferation was more severe in the triamcinolone group than other groups.

Conclusions: Subconjunctival mitomycin C or triamcinolone as adjunctive therapy before pterygium excision did not influence the recurrence rate of pterygium.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(7):1005-1014

Key Words: Adjunctive treatment, Pterygium, Mitomycin C, Subconjunctival injection, Triamcinolone

Address reprint requests to **Hong Kyun Kim, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Kyungpook National University Hospital

#50 Samduk 2-ga, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea

Tel: 82-53-420-5816, Fax: 82-53-426-6552, E-mail: okeye@hanmir.com