

마이토마이신과 선택적인 5-Fluorouracil 주사치료를 병용한 아메드밸브 삽입술

Ahmed Valve Implant Surgery with Adjunctive Mitomycin C and Selective 5-Fluorouracil Injection

윤일석¹ · 이정동² · 김용현¹ · 안재홍¹

Il Suk Yun, MD¹, Jung Dong Lee, MS², Yong Hyun Kim, MD¹, Jae Hong Ahn, MD, PhD¹

아주대학교 의과대학 안과학교실¹, 아주대학교 의과대학 의학통계실²

Department of Ophthalmology, Ajou University School of Medicine¹, Suwon, Korea

Department of Biostatistics, Ajou University School of Medicine², Suwon, Korea

Purpose: To evaluate the surgical results of Ahmed valve implant surgery with adjunctive mitomycin C and selective post-operative 5-fluorouracil (5-FU) subconjunctival injection with a needling procedure.

Methods: In this retrospective study, 40 eyes of 40 patients who had undergone Ahmed valve implant surgery with adjunctive mitomycin C were observed for at least 1 year. The Ahmed valve was implanted after 5-minute application of 0.04% mitomycin C. Selective 5-FU injection with a needling procedure was performed during the follow-up period based on intraocular pressure (IOP). Hypertensive phase was defined as IOP higher than 21 mm Hg within 3 months after operation. IOP higher than 18 mm Hg regardless of IOP-lowering medications at 2 consecutive visits was considered to be a surgical failure.

Results: The mean follow-up period was 35.5 ± 12.4 months. Preoperative intraocular pressure was 32.8 ± 7.5 mm Hg, which decreased to 14.0 ± 4.2 mm Hg postoperatively. The number of glaucoma medications decreased significantly from 3.8 ± 0.5 to 2.0 ± 1.0. Eleven of 40 eyes (27.5%) experienced hypertensive phase at 6.0 ± 3.1 weeks after surgery. Kaplan-Meier survival analysis showed cumulative probability of surgical success rates of 82.5%, 79.6%, 72.7%, and 58.8% at 1, 2, 3, and 4 post-operative years respectively. There were no risk factors that affecting surgical failure except age (hazard ratio = 0.17, $p = 0.02$).

Conclusions: Ahmed valve implant surgery with adjunctive mitomycin C and selective 5-FU injection with a needling procedure showed good success in refractory glaucoma.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(3):468-476

Keywords: Ahmed valve implant, 5-Fluorouracil, Mitomycin C, Needling, Refractory glaucoma

■ Received: 2015. 9. 3. ■ Revised: 2015. 9. 30.

■ Accepted: 2015. 12. 9.

■ Address reprint requests to Jae Hong Ahn, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Ajou University Hospital,
#164 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea
Tel: 82-31-219-5261, Fax: 82-31-219-5909
E-mail: chrisahn@ajou.ac.kr

* This study was presented as a narration at the 113th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2015.

현대 녹내장수술에서 신생혈관녹내장이나 포도막염에 의한 이차녹내장, 외상성녹내장, 고식적인 섬유주절제술이 실패한 녹내장과 같은 난치성녹내장을 치료하기 위하여 다양한 방수 유출장치들이 사용되고 있다.¹⁻³ 이 중 Ahmed 밸브 (New World Medical Inc., Rancho Cucamonga, CA, USA)는 장치판에 내장된 단방향 밸브가 방수의 흐름을 조절하여 8 mmHg 이상의 안압에서만 밸브가 개방되기 때문에 술 후 저안압증을 예방할 수 있다고 알려져 있다.⁴ Ahmed 밸브는 몸체가 Polypropylene 또는 Silicone 재질로 만들어

졌으며, Polypropylene 재질로 만들어진 model S2의 경우는 두께가 1.9 mm임에 반해 Silicone 재질로 만들어진 model FP7은 0.9 mm로 크기가 작고 Polypropylene 재질에 비하여 구부리기 쉬우며 후부 가장자리가 다듬어져 있어서 조작과 삽입이 더 용이하다.⁵

방수유출장치 수술에서 장기간 안압 조절 성공 여부는 방수 유출의 투과성을 제한하는 장치판 주위의 섬유화에 영향을 받는다.⁶ 이전의 연구들에서 방수 유출장치 삽입수술 시 항대사제를 병용하는 것이 수술 후 상처 치유과정에서 발생 가능한 과도한 섬유화 및 이로 인한 결막 조직 피막의 형성을 억제하여 장기간 치료 성공률을 향상시킬 수 있다고 보고한 바 있다.^{6,9} 이에 저자들은 난치성 녹내장 때문에 Silicone 재질의 Ahmed 밸브(model FP7) 삽입과 MMC 병용 수술을 받고 수술 후 상태에 따라서 선택적으로 5-fluorouracil (5-FU) 결막하주사 및 needling 처치를 받은 환자들 중 1년 이상 경과관찰이 가능했던 환자들의 수술 성공률과 합병증에 대하여 알아보고 문헌고찰을 통해 기존의 연구들과 비교해 보고자 한다.

대상과 방법

2009년 1월부터 2013년 1월까지 본원에서 최대약물요법, 레이저치료 또는 섬유주절제술로 안압이 조절되지 않았던 난치성 녹내장 환자들에서 단일 술자(A.J.H)에 의해 Silicone model인 FP7 model Ahmed valve 삽입술과 MMC를 병용하여 수술 받은 19세 이상의 성인 환자 중 최소 1년 이상 경과관찰이 가능했던 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 총 57명의 환자가 FP7 model 삽입술을 시행 받았지만, 12개월 이상 경과관찰을 할 수 없었던 13명, 18세보다 어린 1명, 전신상태 악화로 인해 주기적인 경과관찰이 불가능했던 3명의 환자가 제외되어 40명 40안이 본 연구에 포함되었다. 모든 환자는 술 전 시력과 안압을 측정하고, 술 후 1일, 1주, 2주, 3주, 1달, 이후 경과에 따라 1개월에서 3개월 간격으로 경과관찰하였다. 내원 시 환자의 시력, 안압, 수술과 관련된 합병증 여부, 안압 하강제 사용 개수, 경면 현미경을 이용한 중심부 각막내피세포 수 등을 조사하였다. 안압은 Goldmann 압평 안압계로 측정하였으며 시력은 4 m 용 한천석시력표를 이용하여 측정한 후 시력이 안전수치인 경우 분수 시표에서 0.005로, 안전수동인 경우는 0.0025로, 광각유의 경우는 0.00125로, 광각무의 경우는 0.0001로 환산하여 이를 다시 대수시력(logMAR)으로 변환하여 표시하였다.¹⁰

수술은 구후마취하에 상이측 결막편을 절개하여 원개기 저결막편을 만들고 Westcott scissor로 테논낭과 공막 사이

를 박리하여 밸브가 들어갈 공간을 확보하였다. 노출된 공막 표면에 0.04% MMC를 cellulose material (Weck-cel[®] sponge, beaver-Visitec International, Abingdon, UK)에 적셔 plate가 삽입될 후테논낭하 공간에 5분간 위치시키고 제거한 후 balanced salt solution (BSS) 용액 60 mL로 세척하였다. 30 gauge cannula를 이용하여 관 끝에 BSS 용액을 통과시켜 밸브를 priming하고 8-0 Vicryl을 이용한 부분 결찰 방식으로 관을 묶은 후 각막 윤부에서 약 8.0 mm에서 9.0 mm 떨어진 공막에 7-0 prolene을 이용하여 Ahmed 장치판 부위를 고정하였다.^{11,12} 실리콘 관이 전방안에서 2.0 mm 정도 위치하도록 관끝을 bevel up 방향으로 자른 후 각막윤부에 전방천자를 시행한 후 술 전 안압이 매우 높은 경우는 방수를 일부 제거하여 안압을 서서히 낮추고 각막윤부 뒤 1.5 mm에서 2.0 mm 떨어진 위치에서 23 gauge 바늘로 전방을 향해 홍채면과 평행하게 천자를 하고 실리콘 관을 바늘이 들어간 부위를 따라서 전방안에 위치시킨 후 10-0 nylon으로 실리콘 관을 공막에 고정시켰다. 4 × 4 mm 크기의 동종공막편으로 노출된 관 위에 덮고 10-0 nylon으로 공막에 고정시켰다. 테논낭과 결막은 10-0 nylon이나 8-0 vicryl로 봉합하였다.

수술 후 0.5% moxifloxacin (Vigamox[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA) 안약과 1% prednisolone acetate (Pred Forte[®], Allergan, Irvine, CA, USA) 안약을 환자의 상태에 따라서 감량하며 술 후 6주에서 8주까지 점안하였으며, 수술 직후부터 모든 안압하강제 사용을 중단하였고, 경과관찰 기간 중 안압이 18 mmHg보다 높거나 높지 않더라도 녹내장 병기와 남아 있는 시력을 고려하여 술자의 판단에 따라 녹내장 안약을 다시 시작하거나 5-FU 결막하주사 및 needling 치료를 시행하였다. 5-FU 결막하주사는 점안 마취 후 Betadine 소독을 하고 삽입된 아메드밸브 plate 주변의 결막하공간에 30 gauge 바늘을 이용하여 5 mg의 5-FU 용액 0.1 mL, 1% Lidocaine 0.05 mL, Dexametasone 0.05 mL를 혼합하여 주사하였다.

경과관찰 기간 중 수술 실패는 안압약의 사용 유무와 상관없이 (1) 연속된 2회 방문 시에 안압이 6 mmHg 미만 혹은 18 mmHg 초과, (2) 술 전과 비교하여 20% 이상 안압이 감소하지 않은 경우, (3) 5-FU 결막하주사나 needling을 제외한 추가적인 수술을 받은 경우, (4) 각막 부전, 광각무 정도의 시력 저하와 같이 심각한 합병증이 발생한 경우로, 위 네 가지 경우 중 한 가지 이상에 해당하는 경우에 치료 실패로 간주하였다. 고안압기는 수술 3개월 이내에 안압이 22 mmHg 이상으로 높아진 경우로 정의하였다.

술 후 누적 치료 성공률은 Kaplan-Meier curve를 이용하여 구하였으며 수술 실패와 연관된 인자를 분석하기 위하

여 단순 Cox 회귀분석과 다중 Cox 회귀분석법을 이용하여 나이, 성별, 진단명, 당뇨, 고혈압, 백내장, 이전 녹내장 수술 여부, 술 전 안압, 술 전 안압약의 사용 개수 등의 위험도를 조사하였다. logMAR 시력에서 2줄 이상 감소한 경우 시력저하로 정의한 후 로지스틱 회귀분석을 이용하여 나이, 성별, 당뇨 여부, 진단명과 관련성을 조사하였다. 각 군별로 Ahmed 밸브삽입수술 전 및 수술 후의 안압, 안압약의 사용 개수와 수술 전과 마지막 경과관찰 시 시력변화 여부는 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 비교하였다. 통계학적 분석은 R software packages (R version 3.1.2, R Foundation

for Statistical Computing, Vienna, Austria)를 이용하였고, p 값이 0.05 이하인 경우 통계학적으로 유의성을 가지는 것으로 분석하였다.

결 과

40명(40안)의 평균 연령은 56.6 ± 15.4 세였고 남자 24명(24안) 여자 16명(16안)이었으며, 원인질환으로는 신생혈관 녹내장 14안(35%), 포도막염으로 인한 속발녹내장 13안(32.5%), 외상으로 인한 이차성녹내장 2안(5%), 홍채각막 내피 증후군 2안(5%), 개방각녹내장 6안(15%), 복합녹내장 1안(2.5%), 가성비늘녹내장 2안(5%)으로 신생혈관녹내장(35%)과 포도막염으로 인한 속발 녹내장(32.5%)이 가장 많은 빈도를 보였다(Table 1). 40안 중 10안(25%)은 이전에 섬유주 절제술을 시행 받았으며 34안은 술 전(28안)이나 술 중(3안) 혹은 술 후(3안) 백내장 수술을 받았다.

평균 경과관찰 기간은 35.5 ± 12.4 개월(14-62개월)이었으며 술 전 안압은 32.8 ± 7.5 mmHg, 안압하강제 개수는 3.8 ± 0.5 개, 시력은 0.96 (logMAR)이었다. 술 후 마지막 경과관찰 시 사용한 안압하강제 사용 개수는 2.1 ± 1.0 개로 술 전에 비하여 유의한 감소를 보였다(Wilcoxon signed rank test,

Table 1. Baseline characteristics for Ahmed valve-implanted eyes

	Ahmed valve implanted eyes (N = 40)
Age (years)	56.57 ± 15.38
Gender (N, %)	
Male	24 (60.0)
Female	16 (40.0)
Diagnosis (N, %)	
Neovascular	14 (35.0)
Uveitic	13 (32.5)
Open angle	6 (15.0)
Traumatic	2 (5.0)
ICE syndrome	2 (5.0)
Pseudoexfoliative	2 (5.0)
Complex	1 (2.5)
Previous glaucoma surgery (N, %)	
Yes	10 (25.0)
No	30 (75)
No. of preoperative medication	3.82 ± 0.45
Follow up period (months)	35.5 ± 12.4
Eyes of 5-FU injections (N, %)	14 (35)

Values are presented as mean \pm SD or N (%).

SD = standard deviation; ICE = iridocorneal endothelial syndrome; 5-FU = 5- fluorouracil.

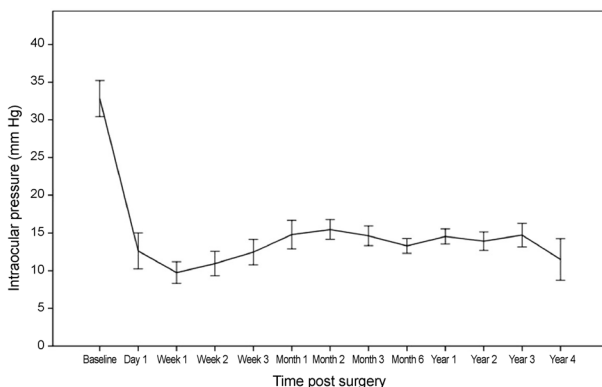


Figure 1. Intraocular pressure following Ahmed valve implantation with adjunctive intraoperative mitomycin C and selective postoperative 5-fluorouracil injection and needling revision.

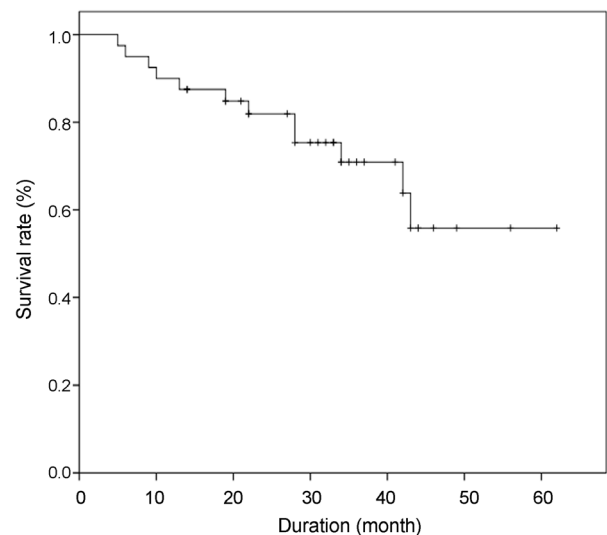


Figure 2. Kaplan-Meier curve of the cumulative probability of valve success for Ahmed valve-implanted eyes. Study group (40 eyes) received Ahmed valve implantation and intraoperative MMC. Failure was defined as the first occurrence of any of the following events during initial postoperative period: 1) IOP > 18 mm Hg or < 6 mm Hg for two consecutive visits or $< 20\%$ IOP reduction from baseline, 2) need for additional surgery to repair a malfunctioning Ahmed valve except 5-fluorouracil injection, or 3) serious postoperative complications including visual acuity loss. MMC = mitomycin C; IOP = intraocular pressure.

$p < 0.01$). 그러나 마지막 경과관찰 시 시력은 0.81 (logMAR)로 술 전에 비하여 유의한 변화를 보이지 않았다(Wilcoxon signed rank test, $p = 0.08$).

최종 안압은 14.15 ± 4.23 mmHg였고 술 후 경과관찰 기간 동안 술 전에 비해 의미 있는 감소를 보였다(Wilcoxon signed rank test, $p < 0.01$; Fig. 1). Kaplan-Meier 생존분석을 이용한 누적 성공률은 술 후 1년, 2년, 3년, 4년에 각각 82.5%, 79.6%, 72.7%, 58.8%였다(Fig. 2).

수술 실패와 관련한 단순 Cox 회귀분석에서 수술 당시

Table 2. Univariate Cox regression analyses of predictors of surgical failure with the Ahmed valve implantation

Variable	HR	95% CI	p-value
Age (years)			
55 ≤ vs. <55 (ref.)	0.16	0.04-0.74	0.01
Gender			
Male vs. Female (ref.)	0.69	0.22-2.17	0.53
Diagnosis			
Uveitic vs. Others (ref.)	1.72	0.41-7.18	0.45
NVG vs. Others (ref.)	1.58	0.35-7.20	0.55
DM			
Yes vs. No (ref.)	1.12	0.35-3.59	0.85
HTN			
Yes vs. No (ref.)	0.30	0.07-1.38	0.12
Previous glaucoma surgery			
Yes vs. No (ref.)	0.54	0.12-2.48	0.43
Lens			
Pseudophakic vs Phakic (ref.)	0.88	0.24-3.26	0.84
Preop IOP	1.02	0.95-1.11	0.54
No. of preop medication	0.37	0.12-1.16	0.08
IOP of postop day 1	1.03	0.95-1.10	0.47
IOP of postop week 1	1.07	0.95-1.21	0.25
Hypertensive phase			
Yes vs. No (ref.)	0.60	0.13-2.73	0.50
Hypotony			
Yes vs. No (ref.)	0.43	0.09-1.99	0.28
Preop VA (log MAR)	0.51	0.23-1.13	0.09

HR = hazard ratio; CI = confidence interval; ref. = reference value; NVG = neovascular glaucoma; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; IOP = intraocular pressure; preop = preoperative; postop = postoperative; VA = visual acuity.

Table 3. Multivariate Cox regression analyses of predictors of surgical failure with the Ahmed valve implantation*

Variable	HR	95% CI	p-value
Age (years)			
55 ≤ vs. <55 (ref.)	0.17	0.04-0.81	0.02
Gender			
Male vs. Female (ref.)	0.45	0.14-1.45	0.18
Preop VA (log MAR)	0.56	0.26-1.17	0.12

HR = hazard ratio; CI = confidence interval; ref. = reference value; Preop = preoperative; VA = visual acuity.

*Multivariate Cox regression analyses: Harrell's C-index = 0.750 (standard error [se] = 0.09).

55세 미만인 환자보다 55세 이상인 환자가 수술 실패율이 통계적으로 유의하게 작았다(hazard ratio [HR]=0.16, CI=0.04-0.74, $p = 0.01$). 그 외에 성별, 당뇨, 고혈압, 이전 섬유주절제술 여부, 백내장 수술 여부, 진단명, 수술 전 약물 개수나 고안압기 발생 여부 등은 수술 성공률과 통계적으로 의미 있는 연관성을 보이지 않았다(Table 2). 수술 당시 연령은 다중 Cox 회귀분석에서도 수술 실패 여부와 통계적으로 유의한 결과를 보였다(HR=0.17, CI=0.04-0.81, $p = 0.02$, Table 3).

녹내장 수술 후 40안 중 8안에서 수술 전 시력보다 2줄 이상 감소한 시력저하를 보였다. 그러나 나이, 진단명, 당뇨, 성별 등 시력저하와 유의한 연관 관계를 나타내는 인자는 없었다(Table 4). 녹내장 수술 후 평균 6.0 ± 3.1 주(2-12주)에 11안(27.5%)에서 고안압기가 발생하였다. 고안압기가 발생한 환자들은 모두 안압하강제를 처방 받고, 이 중 4안에서는 5-FU 결막하주사와 needling 치료를 반복적으로 시행 받았다. 고안압기가 발생한 11안 중 2안에서 최종적으로 녹내장 수술이 실패하였다.

총 14안(35%)에서 술 후 안압조절을 위하여 5-FU 결막하주사와 needling 치료를 시행하였고 이 중 8안(57.1%)은 5-FU 결막하주사 후 안압이 18 mmHg 이하로 안정되었다. 6안(42.85%)에서는 5-FU 주사와 needling 치료 후에도 연속한 2회 안압이 18 mmHg보다 높아서 수술 실패로 분류되었다.

Table 4. Univariate logistic regression analyses of predictors of visual acuity loss with the AGV implantation

Variable	OR	95% CI	p-value
Age (years)	1.67	0.35-9.25	0.53
55 ≤ vs. <55 (ref.)			
Gender			
Male vs. Female (ref.)	2.33	0.46-17.63	0.34
Diagnosis			
Uveitic vs. Others (ref.)	3.27	0.36-71.80	0.33
NVG vs. Others (ref.)	5.33	0.65-114.31	0.16
DM			
Yes vs. No (ref.)	2.44	0.51-13.62	0.27
HTN			
Yes vs. No (ref.)	2.78	0.58-15.60	0.21
Trabeculectomy history			
Yes vs. No (ref.)	1.80	0.31-9.18	0.48
No. of preop medication	0.99	0.88-1.10	0.84
Hypertensive phase			
Yes vs. No (ref.)	3.57	0.69-19.05	0.12
IOP of postop day 1	0.98	0.84-1.08	0.71
IOP of postop week 1	1.10	0.92-1.33	0.29
Preop VA (log MAR)	0.87	0.34-1.96	0.74

AGV = Ahmed glaucoma valve; OR = odds ratio; CI = confidence interval; ref. = reference value; NVG = neovascular glaucoma; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; preop = preoperative; IOP = intraocular pressure; postop = postoperative; VA = visual acuity.

각막 혼탁으로 인하여 각막 내피세포 수 측정이 불가능했던 1안을 제외한 39안에서 각막 내피세포 수를 정기적으로 측정하였다. 수술 전 평균 중심각막내피세포 수는 $2,143 \pm 634 \text{ cells/mm}^2$ 였고 수술 후 1, 2, 3, 4년째 평균 중심각막내피세포수는 각각 $2,057 \pm 703 \text{ cells/mm}^2$, $1,682 \pm 544 \text{ cells/mm}^2$, $1,437 \pm 603 \text{ cells/mm}^2$, $1,446 \pm 593 \text{ cells/mm}^2$ 로 수술 전과 비교하여 수술 후 1년, 2년, 3년, 4년에 각각 평균 4.1%, 21.6%, 33%, 32.6%씩 감소하여 경과관찰 기간 동안 매년 평균 $157.0 \pm 213.7 \text{ cells/mm}^2$, 백분율로는 $6.8 \pm 9.8 \text{ %/yr}$ 만큼 감소하였다. 수술 후 발생한 합병증으로는 관미란(2안, 5%), 일시적인 저안압증(11안, 27.5%), 저안압증과 연관된 맥락막박리(4안, 10%), 전방의 얇아짐(3안, 7.5%)이 발생하였고 3안(7.5%)에서 각막내피의 감소로 인하여 관의 위치조정술을 시행 받았다. 경과관찰 기간 동안 안내염은 관찰되지 않았다(Table 5).

고 찰

본 연구는 난치성녹내장에서 수술 중 MMC와 수술 후 선

Table 5. Complications after implantation of Ahmed valves

Complication	No. of patients (n, %)
Hyphema	4 (10.0)
Hypotony	11 (27.5)
Choroidal detachment	4 (10.0)
Shallow A/C	3 (7.5)
Tube reposition	3 (7.5)
Tube exposure	2 (5.0)
Hypertensive phase	11 (27.5)

A/C = anterior chamber.

택적 5-FU 주사 및 needling 치료를 추가로 시행한 Ahmed 밸브 삽입수술의 수술 결과를 알아보려고 한 것이다. MMC를 사용하지 않은 대조군이 없이 진행된 연구라 직접적인 비교가 어려워 난치성녹내장에서 시행된 Ahmed 밸브 수술 결과에 대한 기존의 보고들을 비교하여 보았다(Table 6). 수술 중 MMC를 사용하지 않았던 연구로는 Netland et al¹³이 신생혈관녹내장에서 Ahmed valve 삽입술 후 성공률을 1년, 2년, 5년에 각각 73.1%, 61.9%, 20.6%, 신생혈관이 아닌 녹내장의 Ahmed valve 삽입술 후 성공률을 1년, 2년, 5년에 각각 89.2%, 81.8%, 61.9%로 보고하였고, Souza et al¹⁴은 난치성녹내장에서 Ahmed 밸브 삽입술 성공률을 술 후 1년, 2년, 3년, 4년, 5년에 각각 80%, 73%, 63%, 54%, 49%로 보고하였다. 국내 보고로는 Kim and Shin¹⁵이 당뇨망막증으로 인한 신생혈관 녹내장에서 Ahmed valve 삽입술 후 성공률을 1년, 3년, 5년에 각각 88%, 71%, 62%였다고 보고하였다. 그리고 Lee et al¹⁶은 섬유주 절제술을 받지 않았던 난치성 녹내장 환자 48안의 Ahmed valve 삽입술 후 성공률이 1년, 3년, 5년, 7년에 각각 57.6%, 46.7%, 39.7%, 39.7%인 반면에, 섬유주절제술이 실패하여 2차로 Ahmed valve 삽입술을 시행 받았던 환자 53안의 1년, 3년, 5년, 7년 누적 성공률이 67.8%, 58.1%, 52.4%, 43.5%였다고 하였으며 두 군 간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다고 보고하였다. 수술 후 합병증으로 일차 수술군에서 안내염 4.2%, 밸브의 노출이 4.2%, 저안압이 4.2% 발생하였고, 이차 수술군에서 안내염 3.8%, 밸브의 노출이 1.9%, 저안압이 9.4% 발생했다고 보고하였다. 다른 보고로는 Lim et al¹⁷이 신생혈관 녹내장에서 항대사제의 병용치료 여부에 따라 20안씩 두 군으로 나누어 항대사제를 사용하지 않은 녹내장 수술에서 2

Table 6. Previously published estimated probability of valve success from studies of Ahmed valve implantation

	Postoperative year				Definition of failure (consecutive visits)*	Subject	Antimetabolite		Plate
	1st year	2nd year	3rd year	5th year			MMC	5-FU	
Netland et al ¹³	0.73	0.62		0.20	>21 (2) mm Hg	NVG	-	-	Silicone/ polypropylene
	0.89	0.81		0.81		Refractory glaucoma without NVG	-	-	
Souza et al ¹⁴	0.8	0.73	0.63	0.49	>21 (2) mm Hg or <15%	Refractory glaucoma	-		Silicone/ polypropylene
Kim and Shin ¹⁵	0.88		0.71	0.62	>21 (2) mm Hg	NVG	-		-
Lee et al ¹⁶	0.58		0.47	0.4	>21 mm Hg or <30%	Refractory glaucoma	-	+	Polypropylene
Lim et al ¹⁷	0.38	0.19			>18 (3) mm Hg or <20%	NVG	-	-	Silicone
	0.83	0.44					+	+	
Yoon and Park ¹⁸	0.76				>18 (3) mm Hg or <20%	NVG	+	+	Silicone
Alvarado et al ⁷	0.92	0.87	0.82	0.72	>18 (3) mm Hg or <20%	Refractory glaucoma	+	+	Polypropylene
This study	0.85	0.79	0.72	0.58	>18 (2) mm Hg or <20%	Refractory glaucoma	+	+	Silicone

MMC = intraoperative mitomycin C use; 5-FU = 5-fluorouracil injection; NVG = neovascular glaucoma.

*Number of consecutive visits to define surgical failure.

년 성공률을 19%, 항대사제 병용치료를 시행한 20안에서 Ahmed valve 삽입술 후 성공률을 2년에 43.7%였다고 하였으며 수술 후 저안압증(25%), 전방출혈(10%), 튜브 위치이상(5%) 등의 합병증이 나타났다고 보고하였다. 수술 중 MMC를 병용하여 Ahmed 밸브 삽입수술을 하였던 보고들을 살펴 보면 Yoon and Park¹⁸은 신생혈관 녹내장 환자 40안에서 항대사제와 Ahmed valve 삽입술의 병용치료를 시행하여 1년 누적 성공률을 77.5%로 보고하였고 저안압증(5%), 전방출혈(7.5%), 튜브이상(5.5%) 등이 합병증으로 발생하였다고 보고하였다. Alvarado et al⁷은 난치성 녹내장에서 수술 성공률을 1년, 2년, 3년, 5년 성공률을 92%, 87%, 82% 72%로 보고하였고 합병증으로 관미란(1.5%), 저안압증(2.3%), 관-각막 접촉(2.3%) 등이 나타났다고 하였다.

본 연구에서는 Ahmed 밸브삽입 수술 후 성공률이 술 후 1년, 2년, 3년, 4년에 각각 82.5%, 79.6%, 72.7%, 58.8%였다(Table 6). 본 연구의 결과는 후향적인 연구결과로 대조군이 없어 직접적인 수술 성공률을 비교하기 어렵지만, Ahmed 장치 삽입수술의 실패 기준을 기존의 다른 연구들과 동일하거나 더 엄격한 기준을 가지고(>18 mmHg or <6 mmHg) 수술 성공률을 구하였다는 점을 고려할 때 수술 중 MMC 사용과 술 후 선택적인 5-FU 주사 및 needling 치료가 Ahmed valve 수술 성공률을 향상시켰거나, 적어도 수술 후 성공률을 낮추지 않았음을 알 수 있었다.^{6,7,14} 이는 MMC의 사용, 선택적인 5-FU 주사 및 needling 치료가 녹내장 수술 실패의 원인인 방수유출장치 주변의 과도한 섬유혈관증식과 섬유화로 인한 두꺼운 피낭의 형성을 억제하여 방수유출장치의 수술성공률을 높일 수 있을 것이라는 기존의 보고와 같은 결과라고 할 수 있다.^{7,9,17} 연구들 간 성공률에 큰 차이를 보이는 또 하나의 가능한 이유로는 needling을 수술 실패로 보느냐 아니냐 때문일 수도 있으나 기존의 연구 중 이에 대한 명확한 언급이 없는 경우가 많아 직접적인 비교가 어려웠다. Needling을 수술 실패로 볼 것인지 방수의 흐름을 다시 좋게 만들어 주는 하나의 과정으로 볼 것인지에 대해 명확한 기준은 아직 없다.¹⁹ 본 연구는 항대사제를 사용하지 않은 대조군이 없었던 것이 한계점이므로 난치성 녹내장에서 아메드밸브 삽입술의 성공률을 항대사 약물의 사용이 높일 수 있는지를 확인하지는 못하였다. 추후 메타분석이나 대조군과의 비교 연구를 통하여 MMC 사용 여부에 따라 5-FU 주사 및 needling을 시행한 경우도 수술 실패로 분류하지 않았을 때의 수술 성공률에 대한 연구가 추가로 필요할 것으로 보인다.

수술 후 발생한 합병증으로는 각막내피 숫자의 감소로 인하여 3안에서 관의 위치 조정술이 필요하였고 저안압증과 이로 인한 맥락막 부종 및 전방의 얇아짐, 관의 노출 등

이 있었다(Table 5). 본 수술 과정에서는 전방 천자술 전에 MMC 도포 부위를 BSS 용액으로 충분히 세척하여 남아 있는 MMC를 모두 제거하였기 때문에 MMC가 전방내로 유입되는 것을 예방하였다. Lee et al²⁰은 Ahmed 밸브 수술을 받은 환자들을 2년 동안 경과관찰한 결과 수술 후 각막 내피세포가 지속적으로 감소하였다고 하였으며 수술 후 1년 뒤 중심부 내피세포가 평균 12.6% (2,152→1,881), 2년 뒤 평균 15.4% (2,152→1,801) 감소하였다고 보고하였다. 본 연구에서는 수술 후 1년째 평균 4.1%, 수술 2년째 평균 21.6%가 감소하였는데 MMC 사용과 관련 있을 것으로 추정되는 수술 초기 각막내피 숫자는 Lee et al²⁰의 보고보다 더 낮은 감소율을 나타내었다. 그러나 수술 후 1년에서 2년 사이에 내피 세포가 현저하게 감소하였는데 이는 MMC의 사용으로 인한 내피세포의 감소 효과보다는 전방내 관 삽입으로 인한 이물 반응과 염증반응, jet flow 발생, 관-각막 사이의 거리가 충분하지 않음으로 발생하는 기계적인 손상과 관-각막접촉 등이 원인으로 생각된다.^{20,21} 본 연구에서 3안의 경우 각막내피세포의 감소로 각각 녹내장 수술 후 12개월, 22개월, 40개월에 원래 위치보다 관-각막 사이의 거리가 더 멀어지도록 하는 관 위치교정술이 필요하였다. 경과관찰 기간 동안 안내염은 발생하지 않아서 MMC의 사용으로 안내염이 증가할 수 있다는 증거는 발견하지 못하였다. 2안(5%)에서는 관미란이 발생하였다. 관미란은 일반적으로 방수유출 장치 수술 후 2-7%까지 다양한 정도로 발병한다고 알려져 있다.²²⁻²⁵ Souza et al¹⁴은 수술 중 MMC를 병용하지 않은 Ahmed 밸브 수술 후 3.6%에서 관미란이 발생하였다고 보고한 바 있다. 본 연구에서는 2안(5%)에서 관미란이 발생하였으며 각각 녹내장 수술 후 27개월, 35개월로 비교적 오랜 시간 후에 관미란이 발생하였다. 2안 모두 백내장 수술을 받은 과거력이 있었으며 2안 모두 신생혈관 녹내장이었기 때문에 수차례 안구내 anti-VEGF 주사 치료 및 1안에서는 유리체 절제술의 과거력과 다른 1안에서는 섬유주절제술을 받았던 과거력이 있었다. 이는 MMC 사용이 직접적으로 관미란을 일으킨 원인이기보다는 여러 번의 눈 수술 과거력, 눈꺼풀과 결막 사이의 마찰, Ahmed 밸브 위치의 적절성 여부 및 환자의 결막상태 등이 관미란의 발생에 종합적으로 영향을 미친 것으로 생각된다. 2안 모두 노출된 관에 대한 보강 수술을 시행하여 현재는 관미란 없이 경과관찰 중이다.

고안압기는 녹내장 수술 후 초기 상처치유 과정으로 인한 결막의 섬유화과정으로 인한 유출 부위의 저항 때문에 발생하는 것으로 알려져 있으며 일부 보고에서는 고안압기의 발생이 수술 실패의 위험인자라고 하였다.^{7,26,27} 그러나 Kim and Shin¹⁵은 고안압기의 존재가 수술성공률의 위험인

Table 7. Rate and onset of postoperative hypertensive phase

	Intraoperative mitomycin C use		Onset of hypertensive phase
	Yes (%)	No (%)	
Alvarado et al ⁷	14.3-28.4	-	-
Susanna et al ⁸	40.0-46.0	-	-
Yoon and Park ¹⁸	22.5	-	2-6 months
Lim et al ¹⁷	20.0	35.0	2-6 months
Ayyala et al ²²	-	820	-
Won and Sung ²⁶	-	31.1	-
Nouri-Mahdavi and Caprioli ²⁷	-	56.4	5 weeks (1-13 weeks)
Souza et al ¹⁴	-	40.4	-
Kim and Shin ¹⁵	-	50.0-82.0	-
This study	27.5	-	6.0 ± 3.1 weeks (2-12 weeks)

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

자 분석에서 의미 있는 결과를 보여주지 않았다고 하였다. 본 연구에서 고안압기는 11안(27.5%)에서 수술 후 평균 6.0 ± 3.1주에 발생하였다. 이전 연구들에서 고안압기의 발생률을 살펴보면 MMC를 병용한 수술에서 고안압기는 14-46%까지 발생하였고 MMC를 병용하지 않은 경우 31-82%까지 발생하여 수술 중 MMC의 사용이 고안압기의 발생을 낮추는 경향을 보임을 알 수 있다(Table 7). 본 연구결과는 MMC를 사용했던 이전 연구들의 결과와 비슷한 경향을 보였지만 고안압기의 발생이 수술성공률의 위험인자의 분석에서 의미 있는 결과를 보여주지 않았다(Table 2).

본 연구에서는 Cox 회귀분석을 시행하여 녹내장 수술 실패의 위험인자를 분석하였다. Cox 회귀분석 결과 녹내장 수술 당시 55세 이상에서 수술을 받은 경우에 수술 실패율이 유의하게 작았다(Table 2, 3). 이는 Krishna et al²⁸이 Baerveldt 장치 삽입술에서 젊은 연령이 수술 실패의 위험인자라고 보고한 것과 일치하는 결과이며 수술 연령이 어릴수록 장치판 주변에 섬유화와 염증반응이 더 활발하게 일어나면서 방수유출을 막기 때문으로 생각된다. 그 외에 고안압기 발생 여부, 성별, 수술 전 안압, 수술 전 안압하강제 사용 개수, 수술 전 시력, 진단명, 섬유주절제술 과거력 등은 모두 수술 위험인자의 분석에서 의미 있는 결과를 보여주지 않았다. 이전의 다른 연구들에서 고안압기의 존재, 신생혈관 녹내장, 섬유주절제술의 과거력 등이 Ahmed 밸브 수술 실패의 위험인자라고 보고되었지만 본 연구에서는 이러한 요소들이 위험인자로 유의하게 나타나지 않았다.^{13,14,26} 그 이유들로는 본 연구의 대상군이 적었고, 고안압기나 안압상승이 발생하였을 때 안압약의 사용 및 5-FU 결막하주사 및 Needling 치료로 높아진 안압을 적극적으로 치료한 것이 수술 후 결과에 영향을 준 것으로 생각된다.

녹내장 수술 후 과도한 섬유화나 피막의 형성은 방수 유

출장치의 배출기능을 떨어뜨려 수술 후 안압을 상승시키는 원인이 된다.^{29,30} Chen and Palmberg³¹는 과도한 섬유화나 피막화로 인하여 기능을 잘 하지 못하는 방수 유출 장치에서 needling 치료가 효과적이라고 보고하였다. Lim et al¹⁷은 신생혈관 녹내장에서 MMC를 병합한 Ahmed 밸브 삽입술 후 모든 환자에서 5-FU 결막하주사 치료를 시행한 결과 단순 Ahmed 밸브 삽입술만 시행 받은 대조군과 비교하여 2년 성공률을 높이고 수술 후 고안압기의 발생을 감소시켰음을 보고하였다. 그러나 여러 연구들에서 5-FU 주사치료의 합병증으로 여과포 누출 및 파열, 표층 각막 미란, 각막 혼탁, 각막 궤양 및 천공, 각막부종, 안내염 등의 부작용을 보고하였으며 본 저자들도 5-FU 결막하주사와 needling 치료를 받은 환자에서 결막하 출혈로 인한 미용적인 문제와 일부 각막상피의 손상을 경험하였다.³¹⁻³⁴ 이에 저자들은 수술 후 모든 환자에 5-FU 결막하주사 치료 및 needling 치료를 하는 대신 안압이 18 mmHg보다 높거나 18 mmHg보다 높지 않더라도 녹내장 병증의 정도와 남아 있는 시력을 고려하여 술자의 판단에 따라 5-FU 결막하주사와 needling 치료를 시행하였고 주사 부위의 염증반응으로 인한 섬유화 진행을 억제하기 위하여 dexamethasone을 혼합하여 주입하였다. 40안 중 총 14안(35%)에서만 5-FU 결막하주사 치료와 needling이 필요하였으며 이 중 8안에서는 5-FU 결막하주사 치료와 needling 치료로 안압이 18 mmHg 이하로 성공적으로 조절되었다. 경과관찰 기간 중에 5-FU 결막하주사 치료를 받지 않은 환자들은 26안(65%)이 있었으며 이 중 2안에서만 경과관찰 기간 중 안압조절의 실패를 경험하였고 나머지 24안(60%)에서는 녹내장 안약의 추가나 경과관찰만으로 안압이 성공적으로 유지되었다. 본 연구 결과 5-FU 결막하주사 및 needling 치료는 모든 환자들에게 필요한 시술은 아니었으며 60% 정도의 환자들에서는 5-FU 결막하주사나 needling 치료 없이도 안압이 성공적으로 유지될 수 있음을 확인하였다. 그러나 8안(20%)의 환자에서는 5-FU 결막하주사와 needling 치료로 안압 조절에 성공하였기 때문에 모든 환자에게 술 후 5-FU 치료와 needling 치료를 하기보다는 수술 후 안압이나 환자의 녹내장 상태에 따른 검사자의 판단에 따라서 고려해 볼 수 있을 것으로 보인다.

본 연구의 한계점으로는 후향적인 연구로 본원에서 동일한 질환으로 단일 술자에 의해 MMC를 병용하지 않고 Ahmed 장치 삽입술을 시행 받은 대조군이 없었기 때문에 술 중 사용된 MMC의 병용이 실제 수술 성공률에 영향을 미쳤는지 객관적으로 증명하지 못하였고 또한 대상군이 작았다는 점을 지적할 수 있다. 그러나 기존의 연구 결과들과 비교하였을 때 MMC 사용 및 선택적인 5-FU 주사 및 needling

dling 치료는 단순 Ahmed 밸브 삽입술에 비해 난치성 녹내장수술 후 성공률을 적어도 같거나 높여 주었다고 생각되며 항대사 약물에 의한 부작용 또한 크지 않은 것으로 보인다. 결론적으로 MMC를 병용한 아메드밸브 삽입술은 술 후 적절한 안압 하강제를 사용하고 5-FU를 병용한 needle 등을 시행하였을 때 난치성 녹내장의 수술 성공률을 높일 수 있는 방법이라 생각되며 고안압기의 발생 빈도를 어느 정도 낮추어 주고 우려하였던 합병증의 발생 빈도도 기존 연구에 비해 높지 않음을 알 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Taglia DP, Perkins TW, Gangnon R, et al. Comparison of the Ahmed glaucoma valve, the Krupin eye valve with disk, and the double-plate Molteno implant. *J Glaucoma* 2002;11:347-53.
- 2) Lim KS, Allan BD, Lloyd AW, et al. Glaucoma drainage devices: past, present, and future. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1083-9.
- 3) Wu SC, Huang SC, Lin KK. Clinical experience with the Ahmed glaucoma valve implant in complicated glaucoma. *Chang Gung Med J* 2003;26:904-10.
- 4) Coleman AL, Wilson MR, Tam M, et al. Initial clinical experience with the Ahmed glaucoma valve implant--correction. *Am J Ophthalmol* 1995;120:684.
- 5) Bae JS, Lee NH, Kim HK, Sohn YH. Comparison of safety and efficacy between silicone and polypropylene Ahmed glaucoma valves. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:791-7.
- 6) Kurnaz E, Kubaloglu A, Yilmaz Y, et al. The effect of adjunctive Mitomycin C in Ahmed glaucoma valve implantation. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:27-31.
- 7) Alvarado JA, Hollander DA, Juster RP, Lee LC. Ahmed valve implantation with adjunctive mitomycin C and 5-fluorouracil: long-term outcomes. *Am J Ophthalmol* 2008;146:276-84.
- 8) Susanna R Jr, Nicoletta MT, Takahashi WY. Mitomycin C as adjunctive therapy with glaucoma implant surgery. *Ophthalmic Surg* 1994;25:458-62.
- 9) Kook MS, Yoon J, Kim J, Lee MS. Clinical results of Ahmed glaucoma valve implantation in refractory glaucoma with adjunctive mitomycin C. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31:100-6.
- 10) Sidoti PA, Dunphy TR, Baerveldt G, et al. Experience with the Baerveldt glaucoma implant in treating neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 1995;102:1107-18.
- 11) Kee C. Prevention of early postoperative hypotony by partial ligation of silicone tube in Ahmed glaucoma valve implantation. *J Glaucoma* 2001;10:466-9.
- 12) Lee JJ, Park KH, Kim DM, Kim TW. Clinical outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation using tube ligation and removable external stents. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:86-92.
- 13) Netland PA, Ishida K, Boyle JW. The Ahmed Glaucoma Valve in patients with and without neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2010;19:581-6.
- 14) 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.
- 15) Kim JJ, Shin JP. Long-term results of Ahmed valve implantation in neovascular glaucoma and the effects of intracameral bevacizumab. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:757-65.
- 16) Lee SH, Ma KT, Hong YJ. Outcome of Ahmed valve implantation in refractory glaucoma. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:83-90.
- 17) Lim SH, Seo WM, Park JJ, Yun SU. Ahmed valve implantation with adjunctive mitomycin C and 5-fluorouracil: outcomes at 2 years. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:1470-7.
- 18) Yoon HJ, Park JJ. Ahmed valve implantation with adjunctive mitomycin C and 5-fluorouracil: outcomes at one year. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:227-33.
- 19) Shaarawy TM, Sherwood MB, Grehn F. Guidelines on Design and Reporting of Glaucoma Surgical Trials. Amsterdam: Kugler Publications, 2009; 17.
- 20) Lee EK, Yun YJ, Lee JE, et al. Changes in corneal endothelial cells after Ahmed glaucoma valve implantation: 2-year follow-up. *Am J ophthalmol* 2009;148:361-7.
- 21) McDermott ML, Swendris RP, Shin DH, et al. Corneal endothelial cell counts after Molteno implantation. *Am J Ophthalmol* 1993; 115:93-6.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Coleman AL, Smyth RJ, Wilson MR, Tam M. Initial clinical experience with the Ahmed glaucoma valve implant in pediatric patients. *Arch Ophthalmol* 1997;115:186-91.
- 25) Siegnier SW, Netland PA, Urban RC Jr, et al. Clinical experience with the Baerveldt glaucoma drainage implant. *Ophthalmology* 1995;102:1298-307.
- 26) Won HJ, Sung KR. Hypertensive phase following silicone plate Ahmed glaucoma valve implantation. *J Glaucoma* 2015 Mar 13. [Epub ahead of print]
- 27) Nouri-Mahdavi K, Caprioli J. Evaluation of the hypertensive phase after insertion of the Ahmed glaucoma valve. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1001-8.
- 28) Krishna R, Godfrey DG, Budenz DL, et al. Intermediate-term outcomes of 350-mm(2) Baerveldt glaucoma implants. *Ophthalmology* 2001;108:621-6.
- 29) Minckler DS, Heuer DK, Hasty B, et al. Clinical experience with the single-plate Molteno implant in complicated glaucomas. *Ophthalmology* 1988;95:1181-8.
- 30) Eibschitz-Tsimhoni M, Schertzer RM, Musch DC, Moroi SE. Incidence and management of encapsulated cysts following Ahmed glaucoma valve insertion. *J Glaucoma* 2005;14:276-9.
- 31) Chen PP, Palmberg PF. Needling revision of glaucoma drainage device filtering blebs. *Ophthalmology* 1997;104:1004-10.
- 32) Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003;48:314-46.
- 33) Lattanzio FA Jr, Sheppard JD Jr, Allen RC, et al. Do injections of 5-fluorouracil after trabeculectomy have toxic effects on the anterior segment? *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21:223-35.
- 34) Mazey BJ, Siegel MJ, Siegel LI, Dunn SP. Corneal endothelial toxic effect secondary to fluorouracil needle bleb revision. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1411.

= 국문초록 =

마이토마이신과 선택적인 5-Fluorouracil 주사치료를 병용한 아메드밸브 삽입술

목적: 난치성 녹내장의 치료로 mitomycin C (MMC)를 병용한 Ahmed 밸브 삽입술 후 선택적인 5-fluorouracil (5-FU) 결막하주사와 needling을 받은 환자들의 수술 결과를 평가해 보고자 한다.

대상과 방법: Ahmed 밸브 삽입술 후 최소 1년 이상 관찰이 가능했던 40명 40안을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 통한 연구를 진행하였다. MMC 0.04%를 5분간 접촉 후 씻어내고 Ahmed 밸브를 삽입한 후 경과관찰하면서 선택적으로 추가적인 5-FU 결막하주사 및 needling revision을 병행하였다. 술 후 3개월 이내 안압이 22 mmHg 이상 상승한 경우를 고안압기로 정의하였고 이후 약제 사용 여부에 관계없이 18 mmHg보다 높은 안압이 연속하여 2회 이상 측정될 때를 수술 실패로 정의하였다.

결과: 평균 추적관찰 기간은 35.5 ± 12.4 개월이었다. 안압은 술 전 32.8 ± 7.5 mmHg에서 술 후 14.0 ± 4.2 mmHg, 녹내장 약물은 3.8 ± 0.5 개에서 2.0 ± 1.0 개로 감소하였다. 11안(27.5%)에서 고안압기를 경험하였으며 평균발생 기간은 6.0 ± 3.1 주였다. Kaplan-Meier 생존분석 결과 녹내장 수술 후 1년, 2년, 3년, 4년 누적성공률은 각각 82.5%, 79.6%, 72.7%, 58.8%였다. 수술 실패의 예측인자는 연령(hazard ratio=0.17, $p=0.02$) 이외에 다른 연관된 인자는 없었다.

결론: 난치성 녹내장에서 술 중 MMC를 병용한 Ahmed 밸브 삽입술은 술 후 선택적인 5-FU needling을 시행하였을 때 좋은 성공률을 보였다.

〈대한안과학회지 2016;57(3):468-476〉