

콜라겐 기질을 삽입한 섬유주절제술과 전통적인 섬유주절제술의 효과와 합병증의 비교

Comparison of Effects and Complications between Conventional Trabeculectomy and Trabeculectomy with a Collagen Matrix Insertion

박기섭^{1,2} · 김경남^{1,2} · 이성복^{1,2} · 김정열^{1,2} · 김창식^{1,2}

Kee Sup Park, MD^{1,2}, Kyoung Nam Kim, MD, PhD^{1,2}, Sung Bok Lee, MD, PhD^{1,2},
Jung Yeul Kim, MD, PhD^{1,2}, Chang-sik Kim, MD, PhD^{1,2}

충남대학교병원 안과¹, 충남대학교 의과대학 안과학교실²

Department of Ophthalmology, Chungnam National University Hospital¹, Daejeon, Korea
Department of Ophthalmology, Chungnam National University School of Medicine², Daejeon, Korea

Purpose: To compare the surgical outcomes between trabeculectomy with a collagen matrix (Ologen[®]) insertion and conventional trabeculectomy.

Methods: An ophthalmic examination, including tonometry and a slit lamp examination, was performed 1 week, 2 weeks, 1 month, 2 months, 4 months, 6 months, and 12 months postoperatively in glaucoma patients who underwent a trabeculectomy using Ologen[®] (experimental group) or a conventional trabeculectomy (control group). Clinical features including success rate and complications were compared between the two groups.

Results: In 21 eyes of the experimental group and 42 eyes of the control group, the success rates were 76% and 69%, respectively ($p = 0.554$). Needling with subconjunctival 5-fluorouracil injection or laser suture lysis of the scleral flap was required in three eyes (14.3%) in the experimental group and 18 eyes (42.9%) in the control group ($p = 0.023$). The types of complications differed, although the total number of complications did not differ between the two groups (23.8% vs. 19.0%, respectively; $p = 0.745$). The most common complication in the experimental group was an encapsulated bleb, which occurred in three eyes (14.3%), whereas an avascular bleb occurred in three eyes (7.1%) in the control group.

Conclusions: The success rate of trabeculectomy with Ologen[®] was comparable to that of conventional trabeculectomy. However, postoperative interventions were less commonly required after trabeculectomy with Ologen[®], and the complications differed between the groups. When choosing the surgical method and examining the postoperative condition, these differences should be considered.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(1):50-59

Keywords: Collagen matrix, Glaucoma, Trabeculectomy

■ Received: 2017. 8. 10. ■ Revised: 2017. 9. 21.

■ Accepted: 2017. 11. 27.

■ Address reprint requests to Kyoung Nam Kim, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Chungnam National University
Hospital, #282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea
Tel: 82-42-280-7604, Fax: 82-42-255-3745
E-mail: kkn9901700@hanmail.net

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

섬유주절제술은 녹내장환자에서 최대약물치료에도 불구하고 안압이 조절되지 않거나, 녹내장성시신경손상이 진행되는 경우, 또는 약물에 대한 부작용으로 약물치료가 어려운 경우에서 고려해 볼 수 있는 대표적인 수술적 치료방법 중 하나이다. 고전적인 섬유주절제술이 소개된 이후 수술성공률을 높이기 위한 다양한 방법이 시도되었는데, 이 중 항대사제인 mitomycin-C (MMC)나 5-fluorour-

© 2018 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

acil (5-FU)을 보조적으로 사용하는 방법이 널리 사용되고 있다.^{1,2} 항대사제는 섬유주절제술 후 결막하 조직과 상공막 조직의 창상치유과정에서 여과포의 형성 및 여과기능을 방해하는 섬유성 반흔조직이 발생할 위험을 줄여줌으로써 섬유주절제술의 수술성공률을 높여주었다. 하지만 항대사제를 사용하는 경우 결막 봉합부의 정상적인 창상치유도 저해되어 술 후 초기에는 결막누출의 위험이 증가하고, 후기에는 벽이 얇은 무혈관성의 여과포가 형성되면서 이와 연관된 여과포 누출, 저안압, 맥락막삼출, 저안압 황반병증, 여과포 관련 감염 등의 후기 합병증이 증가하게 되었다.³⁻⁵

최근에는 섬유주절제술 시 생체 내에서 분해되는 콜라겐기질을 사용하는 방법이 소개되었다.⁶⁻⁹ 생체 내 분해 콜라겐은 물리적으로는 결막하 조직과 상공막을 분리시켜줌으로써 섬유화를 방지하고, 조직학적으로는 결막하 조직에서 섬유모세포가 콜라겐 기질의 다공성 구조 내로 일정한 방향성 없이 무작위로 자라 들어가도록 해줌으로써 결합조직이 보다 성글게 형성되고 반흔이 형성되지 않도록 도와주는 것으로 알려져 있다.^{10,11} 또한 항대사제를 사용했을 때에 비해 여과포를 구성하는 조직량이 더 풍부한 것으로 나타났으며 실제 콜라겐 기질은 과사공막염이나 방수유출장치 삽입술 등에서 얇아진 조직을 보강하기 위한 목적으로도 사용되고 있다.¹²

이에 저자들은 항대사제의 사용과 콜라겐 기질의 삽입을 병행하면 항대사제와 콜라겐 기질의 섬유화 방지 기능도 얻고, 항대사제의 사용 시 염려되는 창상치유의 지연과 여과포 벽의 약화와 연관된 합병증들을 방지하는 효과도 얻을 수 있을 것으로 기대하였다. Lee et al¹³은 한국인을 대상으로 MMC 또는 5-FU를 적용한 뒤 이전 모델의 콜라겐 기질(OculusGenTM)을 삽입한 섬유주절제술을 시행하였는데, 술 후 안압하강 효과는 콜라겐 기질을 사용하지 않은 섬유주절제술과 차이가 없었고 오히려 술 후 합병증은 콜라겐 기질을 삽입한 경우 빈도가 높고 결막 충혈의 지속기간도 길어 장기적인 예후가 나쁠 가능성을 제시하였다. 이에 반해 Dada et al⁹은 콜라겐 기질(Ologen[®])과 저농도의 MMC를 이용한 섬유주절제술을 시행하였는데, 대조군은 없었으나 장기간 지속되는 합병증은 없었고, 안압하강 효과는 좋다고 하였다.

본 연구에서는 MMC의 농도 및 적용시간은 모든 환자에서 동일하게 적용하면서, 이전 연구들⁶⁻¹⁰에서 사용했던 것보다 얇은 최신 모델의 콜라겐 기질(Ologen[®], model number-862051, Aeon Astron Europe B.V., Leiden, Netherlands)을 삽입한 섬유주절제술과 이를 삽입하지 않은 섬유주절제술의 수술성공률과 합병증을 포함한 임상양상을 비교해

보고자 하였다.

대상과 방법

2015년 1월부터 2016년 6월까지 본원에서 약물치료로 안압이 조절되지 않는 녹내장환자에 대해 콜라겐 기질을 삽입하고 섬유주절제술을 시행하였거나 콜라겐 기질을 삽입하지 않고 섬유주절제술을 시행한 환자 중 술 후 12개월 이상 경과관찰이 가능했던 환자를 대상으로 후향적으로 의무기록을 조사하였다. 본 연구는 헬싱키 선언을 준수하여 시행되었고, 본 기관 임상시험심사위원회와 윤리위원회의 심사를 통과하였고, 승인을 받았다.

콜라겐 기질을 삽입하지 않은 군(대조군)은 콜라겐 기질을 삽입한 군(실험군)의 연령대, 성별, 녹내장의 종류와

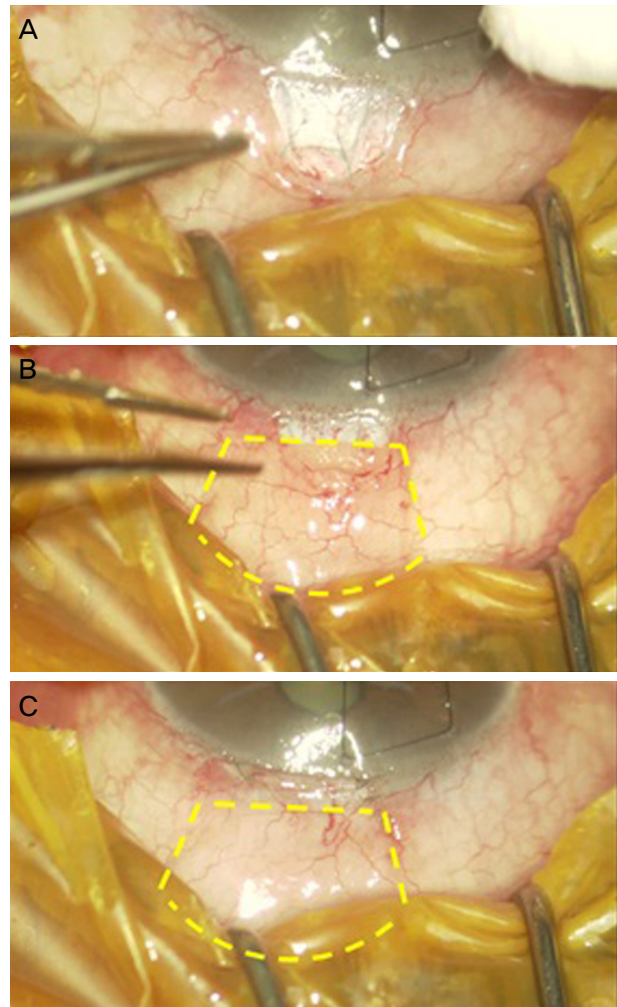


Figure 1. Trabeculectomy of the Ologen[®] insertion group. (A) After a half thickness scleral flap was sutured in place. (B) Ologen[®] was simply positioned on the scleral flap without an anchoring suture. (C) A conjunctival suture was performed. The yellow dotted line is the boundary of the inserted Ologen[®].

일치되는 환자를 두 배수로 선별하였다. 창상치유과정에 영향을 줄 수 있을 것으로 예상되는 전신적인 결체조직질환이 있거나 연구기간 동안 스테로이드나 면역억제제를 복용하고 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

모든 수술은 한 명의 술자에 의해 시행되었으며 테논낭하 국소마취주사 후 상비측 원개기저 결막 절개를 통한 섬유주절제술을 시행하였다. 사다리꼴의 윤부 기저 공막편을 만든 후 0.03 mg% MMC를 적신 스펀지를 결막하 공간과 공막편 아래에 동시에 2분간 거치시킨 뒤 제거하고 생리식염수로 충분히 세척하였다. 전방천자 후 안압을 서서히 정상수준으로 낮추고 점탄물질을 소량 주입하였다. 공막절제, 주변부 홍채절제를 시행한 뒤, 전방천자 부위로 평형염액을 주입하면서 공막편 주변으로 방수가 적절히 유출되는지를 확인하고 공막편을 봉합하였다. 이후 콜라겐 기질을 삽입하는 경우에는 봉합한 공막편 위에 고정봉합 없이 콜라겐 기질을 위치시키고, 결막 절개부를 봉합하였다. 본 연구에서는 두께 1 mm, 지름 12 mm의 원형 콜라겐 기질을 반으로 잘라 삽입하였다(Fig. 1).

수술 후 1주, 2주, 1개월, 2개월(± 1 주), 4개월(± 2 주), 6개월(± 1 개월), 12개월(± 2 개월)의 안과검사결과를 분석하였다. 시력검사는 한천식시표를 사용하였고, 안압은 골드만 압평안압계로 측정하였으며, 세극등현미경검사와 안저검사를 시행하였고, 전안부사진 촬영을 하였다. 술 후 안압과 여과포의 상태에 따라 필요하다고 판단되는 경우 nee-

dling 및 5-FU 결막하 주사나 레이저를 이용한 공막편봉합사 절제를 시행하였다. 술 후 안압, 안압하강 점안제 개수, 합병증 유무를 비교하였다. 복합 안압하강 점안제는 두 개로 계산하였다. 수술 후 12개월째까지 안압하강제를 사용하지 않고 안압이 6-21 mmHg로 유지되는 경우를 수술의 성공으로 정의하고 비교하였다. 수술 후 다른 합병증이 동반되지 않았으면서 3개월 이상 안압이 6 mmHg 이하로 유지되었거나 술 후 12개월째 안압이 6 mmHg 이하인 경우를 저안압으로 정의하였다. 저안압과 연관된 맥락막삼출이나 저안압항반병증이 발생한 경우는 기간에 상관없이 독립적인 합병증으로 간주하였다.

통계 분석은 SPSS statistics 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 비연속변수는 Pearson Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하였고, 연속변수는 정규성 검정을 통하여 independent *t*-test 및 Mann-Whitney *U*-test를 시행하였다. 최대교정시력은 logMAR로 환산하여 통계분석을 시행하였다. *p*값이 0.05 이하를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

콜라겐 기질을 삽입한 실험군으로 21명 21안과 콜라겐 기질을 삽입하지 않은 대조군으로 42명 42안이 연구에 포함되었다. 이 중 3명의 환자는 양안에 대해서 한 눈은 콜

Table 1. Demographics

	Trabeculectomy with Ologen®	Trabeculectomy	<i>p</i> -value
Number of eyes (patients)	21 (21)	42 (42)	
Age (years)	60.61 \pm 14.03	55.30 \pm 16.96	0.317
Gender (male/female)	13/8	26/16	
Diagnosis (eyes)			
Primary open-angle glaucoma	16	32	
Secondary open-angle glaucoma			
Pseudoexfoliation	2	4	
Steroid-induced	1	2	
Uveitis	1	2	
Primary angle-closure glaucoma	1	2	
Best corrected visual acuity (logMAR)	0.11 \pm 0.20	0.17 \pm 0.27	0.178
Refractive error (SE, diopters)	-1.28 \pm 2.59	-1.92 \pm 2.50	0.390
Axial length (mm)	24.24 \pm 1.19	24.48 \pm 1.58	0.640
Central corneal thickness (μ m)	519.08 \pm 36.12	536.79 \pm 34.18	0.137
Endothelial cell count (cells/mm ²)	2,167.94 \pm 430.97	2,256.20 \pm 655.42	0.264
Humphrey visual field			
Mean deviation (dB)	-18.71 \pm 7.96	-19.01 \pm 8.35	0.903
Pattern standard deviation (dB)	9.00 \pm 2.72	7.31 \pm 3.52	0.075
Visual field index (%)	46.76 \pm 26.20	45.96 \pm 32.89	0.929
Intraocular pressure (mmHg)	34.00 \pm 10.75	31.36 \pm 8.81	0.365
IOP lowering medication (n)	3.89 \pm 0.47	3.75 \pm 0.57	0.229

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated.

SE = spherical equivalent; IOP = intraocular pressure; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution.

라겐 기질을 삽입하였고, 반대 안은 콜라겐 기질을 삽입하지 않아 전체 대상은 60명 63안이었다. 실험군과 대조군의 평균 연령은 각각 60.6세와 55.3세로 유의한 차이는 없었으며($p=0.317$), 남성이 62%, 여성이 38%를 차지했다. 실험군과 대조군에서 각각 16안과 32안이 원발개방각녹내장으로 대부분을 차지했고(76.2%), 이외에도 가성비늘 증후군, 스테로이드, 포도막염과 연관된 이차성 녹내장이 각각 4안과 8안에 있었으며, 각각 1안과 2안에 원발폐쇄각 녹내장이 있었다. 평균최대교정시력(logMAR)은 실험군에서 0.11 ± 0.20 , 대조군에서 0.17 ± 0.27 이었고($p=0.178$), 험프리스시야검사의 평균편차(mean deviation)는 실험군과 대조군에서 각각 -18.71 ± 7.96 dB과 -19.01 ± 8.35 dB로 유의한 차이는 없었다($p=0.903$). 평균 안압은 실험군에서 34.00 ± 10.75 mmHg, 대조군에서 31.36 ± 8.81 mmHg였고($p=0.365$), 평균 안압하강 점안제의 개수는 실험군과 대조군에서 각각 3.89 ± 0.47 개, 3.75 ± 0.57 개($p=0.229$)였다. 이외 굴절력, 안축장, 각막두께, 각막내피세포의 밀도는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

수술 후 측정된 안압은 2주째(10.67 ± 4.79 vs. 15.16 ± 8.22 mmHg, $p=0.029$), 4개월째(11.41 ± 3.35 vs. 13.48 ± 3.25 mmHg, $p=0.035$), 6개월째(11.33 ± 3.06 vs. 13.91 ± 4.34 mmHg, $p=0.027$)에는 콜라겐 기질을 삽입한 실험군에서 대조군보다 유의하게 낮은 것으로 나왔으나, 술 후 12개월째(13.11 ± 2.54 vs. 14.45 ± 4.61 mmHg, $p=0.412$)

에는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2). 수술 후 사용하는 안압하강 점안제의 평균 개수는 술 후 12개월째까지 두 군 모두 1개 미만이었으며, 유의한 차이를 보이지는 않았다(Fig. 3).

수술 후 12개월째 평균 안압하강은 실험군에서 20.88 ± 10.95 mmHg, 대조군에서 16.90 ± 10.35 mmHg, 안압하강률([수술 전 안압-수술 후 안압/수술 전 안압] $\times 100\%$)은 실험군에서 $58.19 \pm 13.84\%$, 대조군에서 $49.86 \pm 22.21\%$ 로 콜라겐 기질을 삽입한 군에서 안압하강 정도가 컸으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 수술성공률은 실험군과 대조군에서 각각 76% (16안), 69% (29안)로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.554$, Table 2). 술 후 안압하강 점안제를 사용하면서 안압이 21 mmHg 이하로 유지되는 경우를 포함한 수술성공률은 실험군과 대조군에서 각각 100% (21안)와 93% (39안)였다($p=0.209$).

수술 후 needling 및 5-FU 결막하 주사나 레이저를 이용한 공막편 봉합사 절제를 시행한 경우는 실험군에서 3안(14.3%), 대조군에서 18안(42.9%)으로 대조군에서 유의하게 많이 시행한 것으로 나타났다($p=0.023$). 합병증은 실험군과 대조군에서 각각 5안(23.8%)과 8안(19.0%)에서 발생하여 전체 발생률에는 유의한 차이가 없었다($p=0.745$). 하지만 각 군에서 발생한 합병증의 양상이 달랐는데 실험군에서는 테논낭포(encapsulated bleb)가 3안(14.3%)으로 가장 많았으며, 저안압이나 술 후 초기 창상누출은 발생하

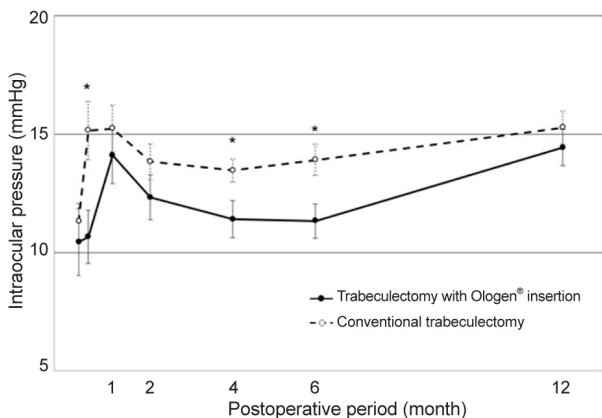


Figure 2. Postoperative mean intraocular pressure (IOP; with standard error bars) of the trabeculectomy with Ologen® insertion group and the conventional trabeculectomy group. The IOPs were measured at 1 week, 2 weeks, 1 month, 2 months, 4 months, 6 months, and 12 months. Although the IOP in the conventional trabeculectomy group was higher than that in the trabeculectomy with Ologen® insertion group at all of the postoperative time points, the p -value for difference was only significant at postoperative 2 weeks, 4 months, and 6 months (Mann-Whitney U test, * $p < 0.05$).

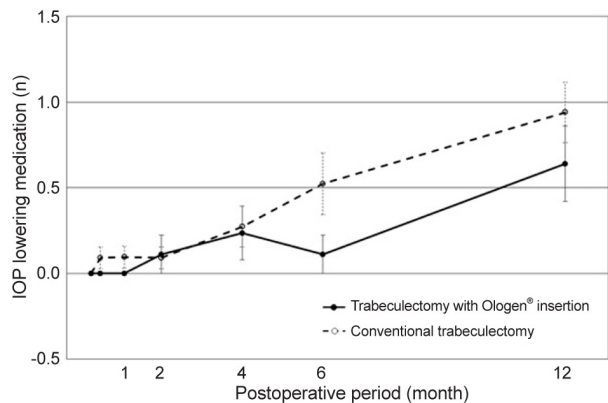


Figure 3. The number of mean intraocular pressure (IOP)-lowering medications (with standard error bars) for the trabeculectomy with Ologen® insertion and conventional trabeculectomy groups. The postoperative time points were at 1 week, 2 weeks, 1 month, 2 months, 4 months, 6 months, and 12 months. There was no significant difference between the two groups at any postoperative time point (Mann-Whitney U test, $p > 0.05$).

지 않았다. 이에 반해 대조군에서는 무혈관성여과포(ava-scular bleb)가 3안(7.1%)으로 가장 많았으며, 저안압이 1안, 술 후 초기 창상누출이 2안에서 발생하였고, 테논낭포가 관찰된 경우는 없었다(Table 3). 실험군에서 테논낭포가 있었던 3안은 모두 술 후 6주에서 3개월 사이에 관찰되었고, 이전 내원 시 안압하강제의 사용 없이 21 mmHg 이하였던 안압이 30 mmHg 이상으로 급격히 상승하는 양상을 보였다. 이들 모두에서 needling 및 5-FU 결막하 주사를 1회에서 3회까지 시행하였고, 이후 안압은 안압하강 점안제를 사용하지 않으면서 21 mmHg 이하로 유지되었다. 본 연구의 대상 중 양안이 각각 실험군과 대조군에 포함되었던 3명의 환자 중 2명에서는 양안에서 서로 대조되는 임상경과를 보였다. Fig. 4는 이 2명 중 한 환자로 좌안과 우안이 각각 실험군과 대조군이였다. 실험군에서는 술 후 2개월째 테논낭포가 관찰되었으며, 안압이 30 mmHg로 높아 needling 및 5-FU 결막하 주사를 1주일 간격으로 2회 시행하였다. 이에 비해 대조군에서는 술 후 1개월 이내에 무혈관성여과포가 관찰되기 시작하여 지속되는 양

상을 보였으며, 안압은 안압하강제를 사용하지 않으면서 21 mmHg 이하로 유지되었다. Fig. 5는 다른 한 환자로 우안과 좌안이 각각 실험군과 대조군이였다. 양안 모두 술 후 2개월경부터 무혈관성여과포가 관찰되었는데, 실험군에서 관찰된 무혈관성 영역은 삽입된 Ologen®의 앞쪽 경계선보다 앞쪽에만 국한되어 있었고 이후 무혈관성 부위가 더 넓어지지는 않았으며, 무혈관성여과포의 뒤쪽으로 정상적인 혈관성과 벽두께를 보이는 여과포가 관찰되었다. 이에 반해 대조군의 무혈관성여과포는 점차 무혈관성 부위가 뒤쪽으로도 넓어지는 양상을 보였다. 안압은 양안 모두 안압하강제를 사용하지 않으면서 21 mmHg이하로 유지되었다.

고 찰

본 연구에서는 섬유주절제술 시 항대사제인 MMC를 모든 안에서 동일한 농도와 시간으로 적용하면서 콜라겐 기질을 추가적으로 삽입한 실험군과 삽입하지 않은 대조군

Table 2. Comparison of the surgical outcomes at postoperative 1 year between trabeculectomy of the Ologen® insertion group versus the conventional trabeculectomy group

	Trabeculectomy with Ologen® (n = 21)	Trabeculectomy (n = 42)	p-value
Best corrected visual acuity (logMAR)	0.20 ± 0.20	0.17 ± 0.23	0.462
IOP reduction (mmHg)	20.88 ± 10.95	16.90 ± 10.35	0.182
IOP reduction (%)	58.19 ± 13.84	49.86 ± 22.21	0.081
Humphrey visual field			
Mean deviation (dB)	-17.62 ± 8.64	-19.27 ± 8.84	0.556
Pattern standard deviation (dB)	9.30 ± 2.92	8.40 ± 3.71	0.416
Visual field index (%)	52.21 ± 25.93	55.16 ± 22.89	0.739
Success rate (n, %)	16 (76.19)	29 (69.05)	0.554*

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; IOP = intraocular pressure; IOP reduction (mmHg) = Preoperative IOP minus IOP measured at postoperative 1 year; IOP reduction (%) = [(Preoperative IOP-IOP measured at postoperative 1 year)/Preoperative IOP] × 100.

*Pearson Chi-square test.

Table 3. Comparison of postoperative interventions and complications between the trabeculectomy of the Ologen® insertion group and the conventional trabeculectomy group

	Trabeculectomy with Ologen® (n = 21)	Trabeculectomy (n = 42)	p-value*
Intervention (eyes, [n, %])	3 (14.3)	18 (42.9)	0.023
Needling with 5-FU injection	3 (14.3)	15 (35.7)	
Laser suturelysis	0	4 (9.5)	
Complications (eyes, [n, %])	5 (23.8)	8 (19.0)	0.745
Hypotony	0 (0.0)	1 (2.4)	
Choroidal effusion	1 (4.8)	2 (4.8)	
Wound leakage	0 (0.0)	2 (4.8)	
Encapsulated bleb	3 (14.3)	0 (0.0)	
Avascular bleb	1 (4.8)	3 (7.1)	

5-FU = 5-fluorouracil.

*Fisher's exact test.

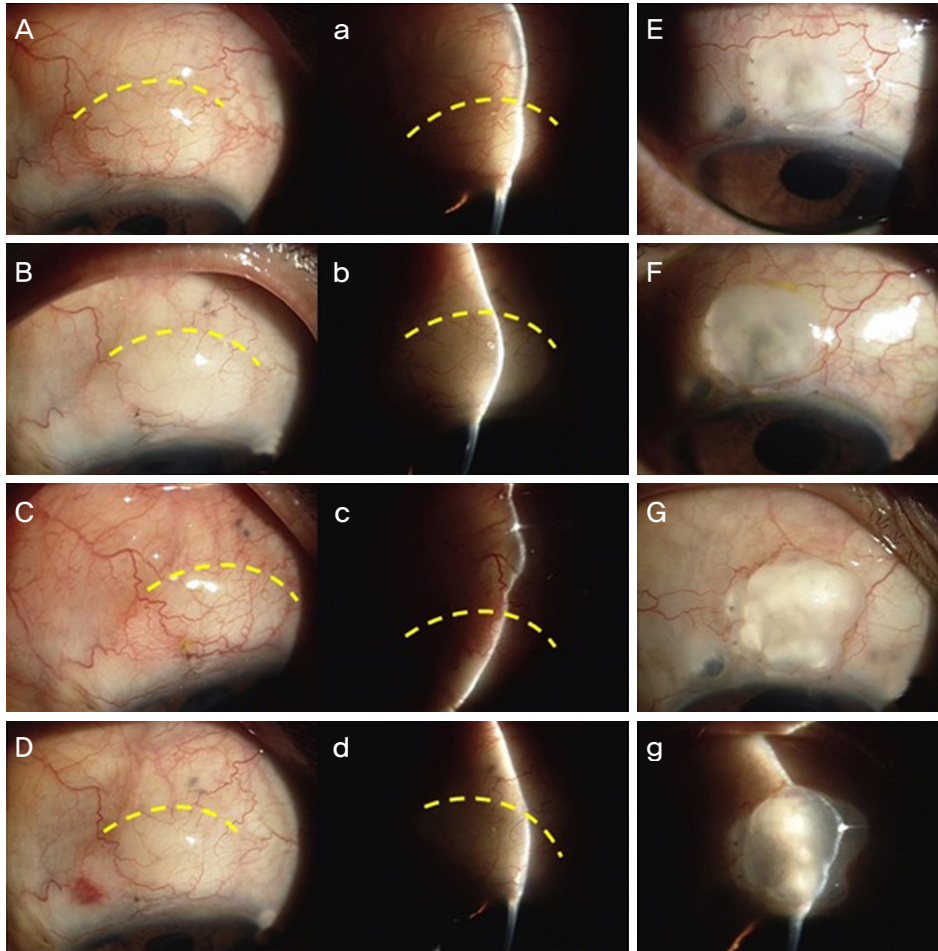


Figure 4. Anterior segment photographs of a 65-year-old male who had trabeculectomy with Ologen® insertion on left eye (A-D, a-d) and conventional trabeculectomy on right eye (E-G, g) due to primary open-angle glaucoma. The dotted yellow curved line is the posterior boundary of the Ologen®. (A, a) At postoperative 1 month, there was mild conjunctival hyperemia and a posterior, diffusely elevated bleb. The intraocular pressure (IOP) was 9 mmHg. (B, b) At postoperative 2 months, an encapsulated bleb without posterior bleb elevation was observed, with an IOP of 30 mmHg. Needling with subconjunctival 5-fluorouracil injection was performed. (C, c) One week after needling, conjunctival hyperemia and a posterior highly elevated bleb were observed. The IOP was 9 mmHg. (D, d) At postoperative 10 months, some conjunctival hyperemia and a posterior, mildly elevated bleb were observed. The IOP was 17 mmHg. (E) At postoperative 3 months, the IOP was 10 mmHg. (F) At postoperative 6 months, the IOP was 16 mmHg. (G, g) At postoperative 12 months, the IOP was 12 mmHg. The right eye showed avascular bleb.

의 수술결과와 임상양상을 비교해 보았다. 결과적으로 술 후 6개월째까지는 실험군에서 안압하강 효과가 더 큰 것으로 나타났으나, 12개월째의 안압하강 효과는 동등하였고, 수술성공률에도 차이가 없었다. 하지만 실험군에서 술 후 needling 및 5-FU 결막하 주사나 레이저를 이용한 공막편 봉합사 절제가 적게 요구되었고, 합병증도 대조군과는 다른 양상을 보였다.

섬유주절제술은 방수가 전방에서 섬유주와 실렘관을 통과하지 않고 공막절제부를 통해서 결막하 공간으로 바로 배출되도록 하는 수술로 1968년에 Cairns가 처음으로 소개하였으며, 현재까지도 약물치료로 안압이 충분히 조절되지 않는 녹내장환자에서 표준적인 수술적 치료방법

으로 시행되고 있다.¹ 섬유주절제술의 안압하강 효과는 여과포의 기능이 얼마나 잘 유지되는가에 달려있으며, 이는 결막하 조직 및 상공막의 섬유화 정도에 따라 결정된다. 기능을 상실한 여과포에서는 두껍고 치밀하며 일정한 방향성을 가지는 콜라겐 섬유들과 과도하게 증식된 혈관 조직을 관찰할 수 있다.^{14,15} 현재의 섬유주절제술에 사용하는 대표적인 항대사제인 MMC와 5-FU는 조직의 섬유화 과정에서 주된 역할을 하는 섬유모세포의 증식과 림프구의 활성화 및 증식을 억제함으로써 섬유주절제술의 수술 성공률을 유의하게 높여주었다.¹⁶⁻²¹ 하지만 섬유모세포나 림프구에서 방출하는 사이토카인과 인터루킨-8과 같은 염증매개체들은 정상적인 창상치유과정에서도 중요한 역할

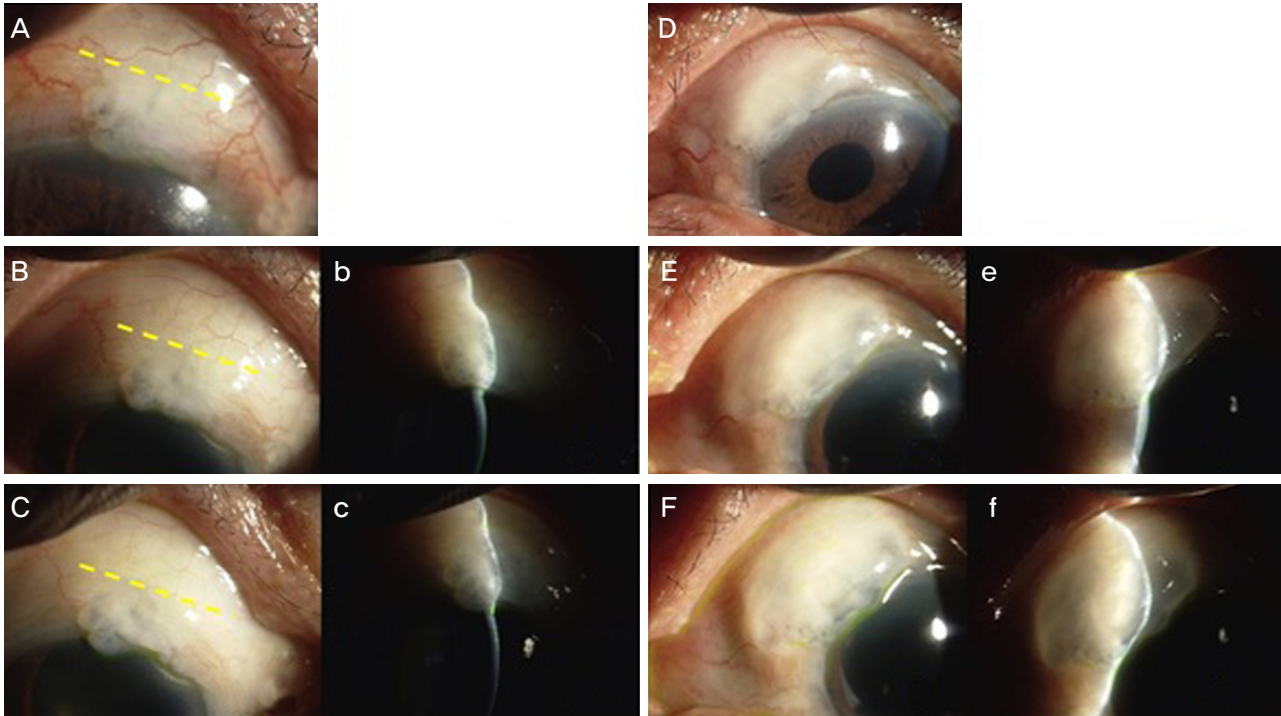


Figure 5. Anterior segment photographs of a 67-year-old male who had trabeculectomy with Ologen® insertion on right eye (A-C, b, c) and conventional trabeculectomy on left eye (D-F, e, f). The dotted yellow line is the anterior boundary of the Ologen®. (A) At postoperative 2 months, the intraocular pressure (IOP) was 10 mmHg. (B, b) At postoperative 6 months, the IOP was 12 mmHg. (C, c) At postoperative 14 months, the IOP was 10 mmHg. An avascular lesion of the bleb was localized anterior to the Ologen®. A diffuse bleb, which was not avascular, was observed posterior to the avascular lesion. (D) At postoperative 3 months, the IOP was 13 mmHg. (E, e) At postoperative 7 months, the IOP was 11 mmHg. (F, f) At postoperative 15 months, the IOP was 13 mmHg. A wide diffuse avascular bleb was observed.

을 하기 때문에 이들을 너무 억제하게 되면 여과포 누출이나 무혈관성의 여과포가 형성되면서 수술실패의 원인이 될 수 있다.²²⁻²⁵ 이러한 합병증은 심각하고 지속적인 시력저하나 수술실패로 연결될 수 있어 MMC나 5-FU의 대체물에 대한 연구들이 활발히 진행되고 있다.^{6-8,26-30} 이 중에서도 콜라겐 기질인 Ologen®은 안압조절 측면에서 비교적 좋은 수술결과를 보여주었으며, 항대사제를 사용하는 경우에 비해 합병증의 위험이 더 높지는 않은 것으로 보고되었다.⁶⁻⁹

하지만 최근 한국인을 대상으로 시행된 연구결과들에서는 콜라겐 기질(OculusGen™, Ologen®)을 삽입한 군에서 오히려 합병증의 빈도가 높거나(24% vs. 4%), 콜라겐 기질 주변으로 테논낭포가 형성되는 빈도가 높은 것으로(30%) 보고된 바 있다.^{13,30} 이에 반해 본 연구에서는 MMC만 사용한 섬유주절제술에 비해서 Ologen®을 삽입한 군에서 합병증의 발생위험이 더 높지는 않았으며, 테논낭포가 형성된 경우도 3안(14.3%)으로 상대적으로 적었다. 이러한 차이에는 서로 다른 수술방법이 일부 영향을 끼쳤을 것으로 예상되는데, 첫째로, 기존의 연구들에서 두께 2-4 mm의 콜라겐 기질을 사용한 것에 반해 본 연구에서는 이

보다 얇은 1 mm 두께의 콜라겐 기질을 삽입하였다. Lee et al¹³의 연구에서 콜라겐 기질을 삽입한 군의 합병증 중 절반은 결막봉합 부위에서의 창상 누출이라고 하였고, Dada et al⁹의 연구에서는 33안 중 2안에서 창상 누출이 있었고, 1안에서 콜라겐 기질이 노출되었다고 하였다. 두꺼운 콜라겐 기질을 사용하게 되면 술 후 초기에는 아래 쪽으로는 공막편을 눌러주어 저안압을 방지해 주는 효과가 있을 것으로 기대되나,³¹ 반대로 위쪽의 결막 봉합부에 대해서는 장력을 유발하여 창상 누출과 콜라겐 기질 노출의 위험을 높일 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서는 수술 후 결막봉합부의 누출이 압박안대나 보호용 콘택트 렌즈를 착용하면서 저절로 호전된 경우는 합병증으로 간주하지 않았는데, 이런 경우가 대조군에서만 2안(4.8%)에 발생하였다. 둘째로, 본 연구에서는 실험군에 MMC (0.03 mg%)를 결막하 조직에 2분간 적용한 후 콜라겐 기질을 삽입한 것에 반해 Min et al³⁰은 콜라겐 기질에 MMC (0.02 mg%)를 직접 적셔서 삽입하였고, 본 연구보다 높은 빈도(30%)로 테논낭포가 발생하였다. 상대적으로 낮은 MMC의 농도가 콜라겐 기질 주변의 테논낭포의 형성을 막아주지 못했을 가능성을 생각해 볼 수 있다. Dada et al⁹

은 이보다 낮은 농도의 MMC (0.01 mg%)를 결막하에 1 분간 적용한 후 콜라겐 기질을 삽입하였는데 33안 중 2안 (6%)에서 테논낭포가 발생한 것으로 보아 농도뿐만 아니라 항대사제를 적용하는 방법도 테논낭포의 형성에 영향을 끼칠 수 있을 것으로 보인다.

콜라겐 기질의 주변에 테논낭포가 형성되는 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았으나, 삽입된 콜라겐 기질이 주변의 단백질을 흡수하여 일종의 층을 형성하면 이 주위로 물려든 중성구와 대식구 등의 염증 세포들이 융합하여 거대 세포가 되고 여기서 분비된 다양한 염증성 사이토카인들이 섬유모세포들을 끌어들이어서 형성하는 것으로 생각되고 있다.³² 테논낭포의 형성 시기는 술 후 2주에서 3개월 사이로 보고되고 있다.^{9,13,33,34} 본 연구에서도 3안 모두 3개월 이내에 발견되었는데, 예외 없이 급격한 안압상승이 동반되는 양상을 보였다. 테논낭포는 콜라겐 기질의 삽입 시 드물지 않게 발생할 수 있는 합병증 중 하나로 보이며, 이때 급격한 안압상승이 동반될 수 있으므로 술 후 최소한 3개월 이상 자주 경과관찰을 시행해야 할 것으로 보인다.

이번 연구에서 수술 후 합병증으로 실험군에서는 테논낭포가 가장 많이 발생한 것에 반해 대조군에서는 무혈관성여과포가 3안(7.1%)으로 가장 많았고, 2안(4.8%)에서 창상 누출이 발생하였는데, 무혈관성여과포와 창상누출은 항대사제가 정상적인 창상치유과정을 방해함으로써 발생할 수 있는 대표적인 합병증들이다.^{3,5} 연구에 포함된 전체 대상환자가 적어 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있는지를 분석하는 데에는 한계가 있으나, 양안에 각기 다른 수술을 시행한 두 명의 환자에서 전신적인 조건이 동일함에도 불구하고 실험군과 대조군에서 대조적인 임상 양상을 보인 점을 고려할 때 콜라겐 기질이 무혈관성여과포나 창상누출의 위험을 낮춰 줄 수 있을 것으로 보인다 (Fig. 4, 5).

본 연구의 대조군에서 needling 및 5-FU 결막하 주사나 레이저 봉합사 절제와 같은 술 후 처치를 시행한 빈도는 기존에 보고된 연구결과들과 비교할 때 유사하였는데,^{35,36} 실험군에서는 술 후 처치를 시행한 경우가 대조군보다 유의하게 적었고, 수술 6개월째까지 실험군에서 안압이 대조군보다 낮은 것으로 나타났다. 이에 대해 저자들은 실험군에서 공막편 봉합이 상대적으로 느슨하게 되었을 가능성을 생각하였다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있는데, 후향적인 방식으로 연구가 이루어졌기 때문에, 분석에 이용된 모든 수술 전후의 데이터는 의무기록에서 얻었으며, 수술 부위의 전안부 사진은 환자의 협조도가 떨어지는 경우 촬영하지 못하였거나 촬영했더라도 분석에 활용하기에 화질이

떨어지는 경우가 많았다. 이 때문에 섬유주절제술 후 여과포의 기능과 밀접한 연관성을 가진 것으로 알려져 있는 여과포의 육안적인 특성을 직접 비교 분석하지는 못하였다.¹⁴ 또한 초음파 생체 현미경 검사 등을 시행하면 삽입한 콜라겐 기질과 여과포의 관계와 변화양상을 분석할 때 좀 더 객관적인 데이터를 얻을 수 있을 것으로 기대되는데 이와 같은 검사를 시행하지는 못하였다. 본 연구 결과에 따르면 섬유주절제술 시 항대사제와 콜라겐 기질을 병용하면 항대사제로 인한 창상치유의 저해나 여과포 벽의 약화와 연관된 합병증의 위험을 낮춰줄 수 있을 것으로 기대되는데, 이러한 효과가 장기적으로도 지속성을 가질지에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

결론적으로 콜라겐 기질을 삽입한 섬유주절제술은 콜라겐 기질을 삽입하지 않은 섬유주절제술과 대등한 수술 성공률을 보였다. 하지만 술 후 요구되는 처치의 빈도는 유의하게 낮았으며, 발생하는 합병증도 다른 양상을 보여 수술방법의 선택과 경과관찰 시 이를 고려해야 할 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol* 1968;66:673-9.
- 2) Sugar HS. Experimental trabeculectomy in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1961;51:623-7.
- 3) Cheng JW, Xi GL, Wei RL, et al. Efficacy and tolerability of non-penetrating glaucoma surgery augmented with mitomycin C in treatment of open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2009;44:76-82.
- 4) Palanca-Capistrano AM, Hall J, Cantor LB, et al. Long-term outcomes of intraoperative 5-fluorouracil versus intraoperative mitomycin C in primary trabeculectomy surgery. *Ophthalmology* 2009;116:185-90.
- 5) Anand N, Arora S, Clowes M. Mitomycin C augmented glaucoma surgery: evolution of filtering bleb avascularity, transconjunctival oozing, and leaks. *Br J Ophthalmol* 2006;90:175-80.
- 6) Cillino S, Casuccio A, Di Pace F, et al. Biodegradable collagen matrix implant versus mitomycin-C in trabeculectomy: five-year follow-up. *BMC Ophthalmol* 2016;16:24.
- 7) Cillino S, Di Pace F, Cillino G, Casuccio A. Biodegradable collagen matrix implant vs mitomycin-C as an adjuvant in trabeculectomy: a 24-month, randomized clinical trial. *Eye (Lond)* 2011;25:1598-606.
- 8) Angmo D, Wadhvani M, Upadhyay AD, et al. Outcomes of trabeculectomy augmented with subconjunctival and subcleral ologen implantation in primary advanced glaucoma. *J Glaucoma* 2017;26:8-14.
- 9) Dada T, Kusumesh R, Bali SJ, et al. Trabeculectomy with combined use of subconjunctival collagen implant and low-dose mitomycin C. *J Glaucoma* 2013;22:659-62.
- 10) Chen HS, Ritch R, Krupin T, Hsu WC. Control of filtering bleb structure through tissue bioengineering: An animal model. *Invest*

- Ophthalmol Vis Sci 2006;47:5310-4.
- 11) Hsu WC, Ritch R, Krupin T, Chen HS. Tissue bioengineering for surgical bleb defects: an animal study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:709-17.
- 12) Hsu WC, Spilker MH, Yannas IV, Rubin PA. Inhibition of conjunctival scarring and contraction by a porous collagen-glycosaminoglycan implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2404-11.
- 13) Lee SJ, Woo JM, Min JK, et al. The analysis of the clinical findings and effects of biodegradable collagen matrix in trabeculectomy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53:297-305.
- 14) Azura-Blanco A, Katz LJ. Dysfunctional filtering blebs. *Surv Ophthalmol* 1998;43:93-126.
- 15) Mietz H, Arnold G, Kirchhof B, et al. Histopathology of episcleral fibrosis after trabeculectomy with and without mitomycin C. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:364-8.
- 16) Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology* 1991;98:317-21.
- 17) Chen CW. Enhanced intraocular pressure controlling effectiveness of trabeculectomy by local application of mitomycin C. *Trans Asia Pac Acad Ophthalmol* 1983;9:172-7.
- 18) Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Fluorouracil Filtering Surgery Study one-year follow up. *Am J Ophthalmol* 1989;108:625-35.
- 19) Khaw PT, Sherwood MB, Doyle JW, et al. Intraoperative and post-operative treatment with 5-fluorouracil and mitomycin-c: long term effects in vivo on subconjunctival and scleral fibroblast. *Int Ophthalmol* 1992;16:381-5.
- 20) Wohlhueter RM, McIvor RS, Plagemann PG. Facilitated transport of uracil and 5-fluorouracil, and permeation of orotic acid into cultured mammalian cells. *J Cell Physiol* 1980;104:309-19.
- 21) Lockwood A, Brocchini S, Khaw PT. New developments in the pharmacological modulation of wound healing after glaucoma filtration surgery. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:65-71.
- 22) Rennekampff HO, Hansbrough JF, Kiessig V, et al. Bioactive interleukin-8 is expressed in wounds and enhances wound healing. *J Surg Res* 2000;93:41-54.
- 23) Chou SF, Chang SW, Chuang JL. Mitomycin C upregulates IL-8 and MCP-1 chemokine expression via mitogen-activated protein kinases in corneal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2009-16.
- 24) Bindlish R, Condon GP, Schlosser JD, et al. Efficacy and safety of mitomycin-C in primary trabeculectomy: five-year follow-up. *Ophthalmology* 2002;109:1336-41; discussion 1341-2.
- 25) Busbee BG, Recchia FM, Kaiser R, et al. Bleb-associated endophthalmitis: clinical characteristics and visual outcomes. *Ophthalmology* 2004;111:1495-503; discussion 1503.
- 26) Sapitro J, Dunmire JJ, Scott SE, et al. Suppression of transforming growth factor- β effects in rabbit subconjunctival fibroblasts by activin receptor-like kinase 5 inhibitor. *Mol Vis* 2010;16:1880-92.
- 27) Na JH, Sung KR, Shin JA, Moon JI. Antifibrotic effects of pirfenidone on Tenon's fibroblasts in glaucomatous eyes: comparison with mitomycin C and 5-fluorouracil. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:1537-45.
- 28) Van Bergen T, Vandewalle E, Moons L, Stalmans I. Complementary effects of bevacizumab and MMC in the improvement of surgical outcome after glaucoma filtration surgery. *Acta Ophthalmol* 2015;93:667-78.
- 29) Schoenberg ED, Blake DA, Swann FB, et al. Effect of two novel sustained-release drug delivery systems on bleb fibrosis: An in vivo glaucoma drainage device study in a rabbit model. *Transl Vis Sci Technol* 2015;4:4. eCollection 2015 May.
- 30) Min JK, Kee CW, Sohn SW, et al. Surgical outcome of mitomycin C-soaked collagen matrix implant in trabeculectomy. *J Glaucoma* 2013;6:456-62.
- 31) Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003;48:314-46.
- 32) Castner DG, Ratner BD. Biomedical surface science: Foundations to frontiers. *Surface Science* 2002;500:28-60.
- 33) Hong S, Lee JR, Choi JY, et al. Trabeculectomy with biodegradable collagen material: A report of two cases. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:912-8.
- 34) Hong S, Lee JR, Kim YD, et al. Fibrous encapsulation of biodegradable collagen matrix after trabeculectomy: A case report. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:631-5.
- 35) Broadway DC, Bloom PA, Bunce C, et al. Needle revision of failing and failed trabeculectomy blebs with adjunctive 5-fluorouracil. *Am J Ophthalmol* 2004;111:665-73.
- 36) Gedde SJ, Herndon LW, Brandt JD, et al. Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up. *Am J Ophthalmol* 2012;153:804-14.e1.

= 국문초록 =

콜라겐 기질을 삽입한 섬유주절제술과 전통적인 섬유주절제술의 효과와 합병증의 비교

목적: 콜라겐 기질(Ologen®)을 삽입한 섬유주절제술과 콜라겐 기질을 삽입하지 않은 섬유주절제술의 수술결과를 비교하고자 하였다.
대상과 방법: 콜라겐 기질을 삽입한 실험군과 콜라겐 기질을 삽입하지 않은 대조군에서 수술 후 1주, 2주, 1개월, 2개월, 4개월, 6개월, 12개월째에 안압검사와 세극등현미경검사를 포함한 안과검사를 시행하였으며, 수술성공률과 합병증을 포함한 임상양상을 비교 분석하였다.

결과: 실험군 21안과 대조군 42안에서 수술 후 12개월째 수술성공률은 각각 76% (16안), 69% (29안)로 유의한 차이가 없었다 ($p=0.554$). Needling 및 5-fluorouracil 결막하 주사나 레이저공막편 봉합사 절제가 필요했던 경우는 실험군에서 3안(14.3%), 대조군에서 18안(42.9%)으로 대조군에서 유의하게 높은 빈도를 보였다($p=0.023$). 합병증은 전체 발생률에는 차이가 없었으나(실험군 23.8% vs. 대조군 19.0%, $p=0.745$) 서로 다른 양상을 보여, 실험군에서는 테논낭포가 3안(14.3%)으로 가장 많았지만 대조군에서는 무혈관성 여과포가 3안(7.1%)으로 가장 많았다.

결론: 콜라겐 기질을 삽입한 섬유주절제술은 콜라겐 기질을 삽입하지 않은 섬유주절제술에 비해 대등한 수술성공률을 보였다. 하지만 수술 후 요구되는 처치의 빈도는 유의하게 낮았으며, 발생하는 합병증도 다른 양상을 보여 수술방법의 선택과 경과관찰 시 이를 고려해야 할 것으로 보인다.

〈대한안과학회지 2018;59(1):50-59〉
