

치료된 증식당뇨망막병증에서 신생혈관녹내장 발생의 예측인자

Prognostic Factors of Neovascular Glaucoma in Eyes with Treated Proliferative Diabetic Retinopathy

이지현 · 김은영 · 김태경 · 신혜영 · 김수영 · 이영춘 · 이미연

Ji Hyun Lee, MD, Eun Yeong Kim, MD, Tai Kyong Kim, MD, Hye Young Shin, MD, Su Young Kim, MD, PhD, Young Chun Lee, MD, PhD, Mee Yon Lee, MD, PhD

가톨릭대학교 의과대학 의정부성모병원 안과 및 시과학교실

Department of Ophthalmology and Visual Science, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Uijeongbu, Korea

Purpose: To evaluate the factors that are significant in progression to neovascular glaucoma in patients with proliferative diabetic retinopathy.

Methods: In this retrospective analysis, we reviewed the medical records of 52 patients who were first diagnosed with proliferative diabetic retinopathy from March 2014 to March 2016. We compared diabetes mellitus period, HbA1c, chronic diseases such as hypertension, hyperlipidemia, and kidney disease, insulin treatments, blood urea nitrogen, blood creatinine, glomerular filtration rate, urine albumin, dialysis, corrected visual acuity at the first visit, traction membrane sign of the retina at the first visit, vitreous hemorrhage and preretinal hemorrhage in each group and then investigated the prognostic factors of neovascular glaucoma.

Results: A total of 52 patients were included in the investigation, 12 patients (23.08%) were diagnosed with iris neovascularization and 4 patients (7.69%) developed neovascular glaucoma. The patients without iris neovascularization were defined as Group I, those with iris neovascularization as Group II, and those with neovascular glaucoma as Group III. The diabetes mellitus period was significantly longer in Group II (10.88 ± 7.14 years) and in Group III (11.75 ± 8.61 years) than Group I (8.30 ± 5.25 years) (p -value 0.41, 0.032, respectively). The HbA1c level was 9.59 ± 2.23 in Group II and 9.27 ± 2.54 in Group I. There was no significant difference between the two groups ($p = 0.721$). However, HbA1c was significantly higher in Group III (11.55 ± 0.21) than Group I (p -value 0.048).

Conclusions: A long diabetes mellitus period and high HbA1c level have a significant effect on the progression to neovascular glaucoma in patients with proliferative diabetic retinopathy. This information could be useful for predicting and preventing the prognosis of patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(4):415-419

Keywords: Diabetes mellitus, Hb1AC, Neovascular glaucoma, Proliferative diabetic retinopathy

■ Received: 2016. 12. 8. ■ Revised: 2017. 2. 15.

■ Accepted: 2017. 3. 27.

■ Address reprint requests to **Mee Yon Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea Uijeongbu St. Mary's Hospital, #271 Cheonbo-ro, Uijeongbu 11765, Korea
Tel: 82-31-820-3022, Fax: 82-31-847-3418
E-mail: deenie@daum.net

신생혈관녹내장은 시력의 소실뿐 아니라 안구 통증을 유발하여 환자의 삶의 질을 낮출 수 있는 질환으로 당뇨병망막병증, 망막혈관폐쇄, 내경동맥협착, 방사선 망막병증, 만성 포도막염 등의 다양한 안질환에서 망막의 허혈성 변화로 혈관신생인자인 혈관내피성장인자가 생성되어 신생혈관이 형성되어 발생한다.¹ 당뇨병망막병증은 신생혈관녹내장을 일으키는 흔한 원인 중 하나로 주로 증식당뇨망막증을 가진

© 2017 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.

눈에서 많이 나타나며 그 빈도는 고혈압 같은 혈관질환의 동반에 따라 영향을 받는다.^{2,3}

당뇨병 환자에서 홍채혈관신생(neovascularization of the iris, NVI)은 1-17%에서 발생되나 증식당뇨망막증의 경우에는 33-65%로 높은 발생률을 보이며 유리체절제술 또는 수정체적출술을 시행할 때 발생이 증가한다. 홍채신혈관이 신생혈관녹내장을 반드시 동반하는 것은 아니다. 당뇨망막병증에서 보이는 홍채혈관신생이 있을 때 신생혈관녹내장의 발생빈도는 13-41%로 알려져 있다. 이 시기의 두드러진 조직학적 소견은 홍채 전면과 전방각의 섬유혈관막이다.³ 홍채혈관신생에서 신생혈관녹내장으로 진행되는 시기는 다양하며 보통 치료하지 않은 경우에 1개월에서 3년 정도로 보고 있다. 경우에 따라 오랜 기간 진행되지 않기도 하며, 자연히 소멸되는 경우도 있다.³

증식당뇨망막병증 환자에서 이러한 홍채혈관신생, 유두혈관신생에 관여하는 위험인자들을 밝혀낸다면 환자에게 위험인자 기왕력 여부의 조기 인지 및 조절 필요성을 교육하여 이를 적절하게 조절함으로써 신생혈관생성을 억제하여 신생혈관녹내장으로의 진행을 막을 수 있을 것으로 사료되어 증식당뇨망막병증 환자에서 홍채혈관신생 발생에 영향을 미치는 인자 및 신생혈관녹내장으로의 진행에 있어 유의한 인자에 대해 분석해보고자 한다.

대상과 방법

대상 환자

본 연구는 헬싱키 선언에 입각한 가톨릭대학교 의학연구윤리심의위원회의 승인 아래 진행되었다. 2014년 3월부터 2016년 3월까지 본원 안과에 내원하여 증식당뇨망막병증을 처음 진단 받고 범망막광응고술을 동일한 시술자에게 충분히 시행 받은 환자 52명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

당뇨망막병증 이외의 다른 안내 질환이 있거나, 과거에 범망막광응고술을 포함한 레이저 치료, 백내장을 제외한 유리체절제술 및 다른 안구 내 수술을 받은 적이 있는 경우, 범망막광응고술 후 경과관찰 기간 중 유리체 출혈 등의 이유로 유리체 절제술을 시행한 경우, 그리고 처음 증식당뇨망막병증을 진단 받을 때 홍채신생혈관이 관찰된 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

첫 범망막광응고술을 시행 후 1년 후의 시점까지 홍채혈관신생이 발생하지 않은 환자군을 Group I, 홍채혈관신생이 발생한 환자군을 Group II, 신생혈관녹내장이 발생한 군을 Group III로 정의하였다. 범망막광응고술 후 발생한 신생혈관녹내장의 정의는 전방각 또는 홍채의 신생혈관 존재

와 골드만 압평안압계로 22 mmHg 이상인 경우로 정의하였다.¹

모든 대상군에서 처음 내원 시 최대교정시력, Goldman 압평안압계를 이용한 안압 측정을 시행하였으며 최대 교정시력을 측정하였다. 세극등 현미경을 통한 안저검사, 안저촬영술을 통해 견인성 막(tractional membrane), 유리체 출혈(vitreous hemorrhage) 및 망막앞출혈(preretinal hemorrhage)과 같은 합병증 발생 여부도 확인하였으며, 세극등 현미경 검사를 통한 전안부 평가 및 안저검사를 통해 홍채혈관신생 유무를 확인하였다.

전신질환(고혈압, 고지혈증, 신장질환)의 유무, 전신질환의 유병기간, 인슐린치료 여부, 증식당뇨망막병증 진단 후 유리체강내 베바시주맙 주입술 시행 여부, 처음 내원 시 3개월 이내의 혈액검사상의 당화혈색소(HbA1c), 혈액요소질소(blood urea nitrogen, BUN), 크레아티닌(Creatinine, Cr), 고밀도지단백(high density lipoprotein, HDL), 저밀도지단백(low density lipoprotein, LDL), 트리글리세라이드(triglyceride, TG) 수치, 백내장 수술 여부 등 의무 기록 등의 자료를 토대로 기록되었다.

통계적 분석

통계학적 분석은 SPSS version 15.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 프로그램을 사용하였으며 모든 경우에서 *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계적인 의의가 있는 것으로 간주하였다. Group I과 Group II, Group I과 Group III를 각각 비교분석 하였으며 범주형 변수 비교 시에는 Chi-square test를, 연속형 변수 비교 시에는 Group I과 Group II 간에는 Student's *t*-test, Group I과 Group III 간에는 Mann-Whitney *U*-test를 사용하였다.

결 과

증식당뇨망막병증으로 진단 받은 52명 대상 환자의 평균 연령은 52.15 ± 10.35세(25-72세)였으며 이 중 남자가 38명(73.08%) 여자가 14명(26.92%)이었다. 대상 환자들의 기저 질환으로 고혈압 15명(28.85%), 고콜레스테롤혈증 3명(5.77%), 당뇨병성 신병증이 13명(25%)이었다. 이 중 홍채신생혈관이 발생한 환자는 12명(23.08%)이며 이 중 신생혈관녹내장으로 진행된 환자는 4명(7.69%)이었다(Table 1).

평균연령은 Group I, Group II, Group III에서 각각 51.73 ± 10.35세, 53.58 ± 10.68세, 45.50 ± 9.68세였으며 Group II와 Group III 모두 대조군인 Group I과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다. 각 군은 모두 동일하게 12개월간 경과 관찰을 하였다. Group II에서는 평균 7.66 ± 2.49개월이

경과 후 NVI가 발생하였으며, Group III에서는 평균 6.25 ± 2.21개월의 기간 후 NVI가 발생했고 평균 9.23 ± 2.21개월의 기간 경과 후 NVG가 발생하였다. 경과관찰 기간 중 각 군에서 황반 부종 및 소량의 유리체 출혈이 발생하여 세 군에서 각각 평균 1.40 ± 1.45회, 1.55 ± 1.32회, 1.75 ± 0.95회의 유리체강 내 bevacizumab 주입술(Avastin; Genetech Inc., San Francisco, CA, USA, 1.25 mg/0.05 mL)을 시행하였으며 각 군 간에 통계적인 차이는 보이지 않았다($p=0.454$, $p=0.677$).

평균 당뇨 유병기간은 Group I, Group II, Group III에서 각각 8.30 ± 5.25년, 10.88 ± 7.14년, 11.75 ± 8.61년으로, Group I과 비교하여 Group II와 Group III에서 유의하게 길었다(p -value 0.041, 0.032). 당화혈색소(HbA1c)는 Group I에서 9.27 ± 2.54였고, Group II에서 9.59 ± 2.23로 두 군은 서로 유의한 차이를 보이지 않았다(p -value 0.721). 그러나 Group III에서는 당화혈색소가 11.55 ± 0.21로써, Group I에 비하여 유의하게 높았다(p -value 0.048).

동반된 전신 질환 및 치료 면에서는, Group I에서 인슐린 치료 중인 환자는 7명(17.5%), 고혈압은 12명(30.0%) 고콜레스테롤혈증 3명(7.5%), 당뇨병성 신병증은 19명(47.5%), 투석 중인 환자는 5명(12.5%)이었고, Group II에서는 인슐린 치료 중인 환자는 4명(33.33%) 동반된 기저질환으로 고혈압은 3명(25%), 고콜레스테롤혈증 0명, 당뇨병성 신병증은 4명(33.33%), 투석 중인 환자는 1명(8.33%)으로 Group I과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다. Group III에서

는 인슐린 치료 중인 환자는 1명(25%), 동반된 기저질환으로 고혈압은 2명(50%), 고콜레스테롤혈증 0명, 당뇨병성 신병증은 2명(50%), 투석 중인 환자는 0명으로 역시 Group I과 비교하여 유의한 차이는 없었다.

초진 시의 교정 시력은 각각 Group I에서 0.408 ± 0.51 (logMAR)였고, Group II에서 0.38 ± 0.49 (logMAR)였으며, Group III에서는 0.66 ± 0.57 (logMAR)로 Group II와 Group III 모두 Group I과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다. 인공수정체안의 비율은 Group I에서 3명(7.5%), Group II에서 3명(25%), Group III에서는 0명으로 Group II와 Group III 모두 Group I과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다.

안저 소견상에서는, Group I에서는 1명(2.5%)에서 견인성 막이 있었으며, 14명(35.0%)에서 유리체 출혈, 18명(45.0%)에서 망막앞출혈이 동반되어 있었다. Group II에서는 0명에서 견인성 막이 동반되었고, 5명(41.6%)에서 유리체 출혈이, 4명(33.33%)에서 망막앞출혈이 동반되어 각각의 소견 유무에 있어서 Group I과 비교하여 유의한 차이를 보이지는 않았다. Group III에서는 1명(25%)에서 유리체 출혈이 있었고, 2명(50%)에서 망막앞출혈이 있었으며 마찬가지로 Group I과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

고 찰

신생혈관녹내장은 섬유화조직의 전방내 증식으로 섬유

Table 1. Demographics of three groups

	Total Group (n = 52)	Group I (n = 40)	Group II (n = 12)	Group III (n = 4)	p -value [†]	p -value [‡]
Age (years)	52.15 ± 10.35	51.73 ± 10.35	53.58 ± 10.68	45.50 ± 9.68	0.834	0.839
Duration of DM (years)	8.77 ± 5.73	8.30 ± 5.25	10.88 ± 7.14	11.75 ± 8.61	0.041*	0.032*
HbA1c (%)	9.33 ± 2.45	9.27 ± 2.54	9.59 ± 2.23	11.55 ± 0.21	0.721	0.048*
Underlying diseases & treatment (n, %)						
Hypertension	15 (28.85)	12 (30.0)	3 (25)	2 (50)	0.832	0.156
Dyslipidemia	3 (5.77)	3 (7.5)	0	0	0.561	0.999
Nephropathy	13 (25)	19 (47.5)	4 (33.33)	2 (50)	0.451	0.852
Insulin treatment	11 (21.15)	7 (17.5)	4 (33.33)	1 (25)	0.212	0.354
BUN (mg/dL)	26.65 ± 15.79	27.19 ± 16.33	19.90 ± 13.06	17.10 ± 8.24	0.296	0.183
Cr (mg/dL)	2.48 ± 2.88	2.46 ± 2.63	2.53 ± 3.86	1.37 ± 0.42	0.663	0.075
GFR (mL/min/1.73 m ²)	60.66 ± 36.62	57.54 ± 39.30	64.95 ± 30.25	65.67 ± 23.88	0.263	0.243
Urine albumin (mg/dL)	24.25 ± 20.52	25.79 ± 20.24	16.60 ± 24.63	24.52 ± 26.31	0.942	0.954
Dialysis (n, %)	6 (11.54)	5 (12.5)	1 (8.33)	0	0.674	0.145

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated. 'Group I' means 'Control Group', 'Group II' means 'patients who developed neovascular iriditis', and 'Group III' means 'Patients who developed neovascular glaucoma'.

SD = standard deviation; DM = diabetic mellitus; BUN = blood urea nitrogen; Cr = Creatinine; GFR = glomerular filtration rate.

*Statistically significant; †Comparison between Group I and Group II (Student t -test for continuous variables, chi-square test for discontinuous variables); ‡Comparison between Group I and Group III (Mann-Whitney U -test for continuous variables, chi-square test for discontinuous variables).

Table 2. Demographics of three groups according to ophthalmologic examination

	Total Group (n = 52)	Group I (n = 40)	Group II (n = 12)	Group III (n = 4)	p-value*	p-value†
Initial BCVA (logMAR)	0.402 ± 0.499	0.408 ± 0.51	0.38 ± 0.49	0.66 ± 0.57	0.641	0.162
Pseudophakia (n, %)	6 (11.54)	3 (7.5)	3 (25)	0	0.312	0.673
Initial tractional membrane (n, %)	1 (1.92)	1 (2.5)	0	0	0.875	0.775
Initial vitreous hemorrhage (n, %)	20 (38.46)	14 (35)	5 (41.66)	1 (25)	0.727	0.635
Initial Preretinal hemorrhage (n, %)	24 (46.15)	18 (45)	4 (33.33)	2 (50)	0.549	0.828

Values are presented as mean ± SD or n (%) unless otherwise indicated. ‘Group I’ means ‘Control Group’, ‘Group II’ means ‘Patients who developed neovascular iriditis’ and ‘Group III’ means ‘Patients who developed neovascular glaucoma’.

SD = standard deviation; BCVA = best corrected visual acuity.

*Comparison between Group I and Group II (Student *t*-test for continuous variables, chi-square test for discontinuous variables); †Comparison between Group I and Group III (Mann-Whitney *U*-test for continuous variables, chi-square test for discontinuous variables).

주폐쇄와 주변홍채앞유착을 유발하여 점진적인 폐쇄각녹내장 증상을 일으키는 질환으로 증식당뇨망막병증으로 인한 신생혈관녹내장은 13-22%로 보고되고 있고, 신생혈관 녹내장은 난치성 녹내장에 포함되어 치료가 어렵고 시력 예후가 불량하다.⁴

이에 증식당뇨망막병증 환자에서 신생혈관녹내장으로의 진행에 영향을 미치는 인자를 밝혀내어 진행을 사전에 억제하여 향후 치료에 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다. 우리 연구에서는 여러 인자 중에서도 당뇨 유병기간이 홍채혈관신생이 발생한 Group II와 신생혈관녹내장이 발생한 Group III에서 대조군인 Group I에 비하여 길었으며, 당화혈색소는 Group I에 비하여 Group II에서는 유의한 차이가 없었으나, Group III에서는 유의하게 Group I에 비해 높은 값을 보였다.

미국 위스콘신주의 역학조사에 따르면 증식당뇨망막병증의 유병률은 제1형에 해당하는 30세 이전에 진단된 당뇨병 환자에서 유병기간이 5년 이하일 때는 0%, 15년일 때 25%였고, 20년 이상에서 56%였다. 제2형인 30세 이후에 진단된 당뇨병환자에서의 증식당뇨망막병증 유병률은 5년 이하에서 2%, 15년 이상에서 16%였다.⁵ 또한 1995년 Klein은 오랜 당뇨유병기간과 높은 당화혈색소가 당뇨망막병증 발생에 연관되어 있다고 발표하였다.⁶

위와 같은 발표를 바탕으로 오랜 당뇨유병기간과 높은 당화혈색소는 당뇨환자에서 증식당뇨망막병증 발생을 증가시키고, 망막 허혈을 급속히 초래하여 방수와 유리체내 혈관내피세포 성장 인자의 농도를 높여 신생혈관녹내장 발생을 촉진한다고 볼 수 있다.

신생혈관녹내장 환자에서 방수와 유리체내 혈관내피세포 성장인자의 농도가 높다고 알려졌으며, 이는 혈관내피세포 성장인자가 신생혈관녹내장에서 안구 내 신생혈관의 형성에 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다.⁷ 범망막광응고술은 혈관내피세포성장인자의 농도를 감소시킨다는 보고가 있고 충분한 범망막광응고술은 홍채신생혈관 및 신생혈

관녹내장을 예방할 수 있다고 알려졌다.⁸

본 연구의 제한점으로는 후향적 연구라는 점, 신생혈관 녹내장으로 진단한 군의 크기가 4명으로 적다는 점이다. 하지만 이런 제한점에도 불구하고 증식당뇨망막병증에서 신생혈관녹내장으로의 진행은 임상적으로 매우 중요하므로, 본 연구는 증식당뇨망막병증 환자에서 홍채혈관신생 발생에 영향을 미치는 인자 및 신생혈관녹내장으로의 진행에 있어 유의한 인자에 대해 분석한 연구로 의미가 있다고 하겠다.

결론적으로 본 연구에서는 증식당뇨망막병증 환자에서 신생혈관녹내장으로의 진행에 오랜 당뇨유병기간과 높은 당화혈색소 수치가 유의한 영향을 미치는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 당뇨유병기간이 긴 환자들에게 이러한 위험성을 설명하고, 높은 당화혈색소 수치의 조절 필요성을 환자에게 교육할 필요가 있다. 또한 이러한 위험 인자가 있는 환자들에서 면밀한 세극등검사 및 전방각 검사를 시행한다면 조기에 홍채혈관신생을 발견하여 보다 적극적인 치료를 시행함으로써 시기능의 손상을 최소화할 수 있을 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Sivak-Callcott JA, O'Day DM, Gass JD, Tsai JC. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108:1767-76; quiz 1777, 1800.
- 2) Ohrt V. The frequency of rubeosis iridis in diabetic patients. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1971;49:301-7.
- 3) Madsen PH. Rubeosis of the iris and haemorrhagic glaucoma in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1971;55:368-71.
- 4) Shazly TA, Latina MA. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis. *Semin Ophthalmol* 2009;24:113-21.
- 5) Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91:1464-74.
- 6) Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epi-

demologic study of diabetic retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. Ophthalmology 1995;102:7-16.

7) Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, et al. Increased level of vascular endothelial growth factor in queous humor of patients with neo-

vascular glaucoma. Ophthalmology 1998;105:232-7.

8) Wand M, Madigan JC, Gaudio AR, Sorokanich S. Neovascular glaucoma following pars plana vitrectomy for complication of diabetic retinopathy. Ophthalmic Surg 1990;21:113-8.

= 국문초록 =

치료된 증식당뇨망막병증에서 신생혈관녹내장 발생의 예측인자

목적: 증식당뇨망막병증 환자에서 신생혈관녹내장으로의 진행에 유의한 인자에 대해 분석하고자 한다.

대상과 방법: 2014년 3월부터 2016년 3월까지 본원에 내원하여 증식당뇨망막병증을 처음 진단 받은 환자 52명의 의무기록을 후향적으로 분석하여 당뇨유병기간, 당화혈색소, 고혈압, 고지혈증, 신장 질환 등의 만성 질환 여부, 인슐린 치료 여부, 혈액 요소질소, 혈액 크레아티닌, 사구체 여과율, 소변 알부민, 투석 여부, 초진 시 교정 시력, 초진 시 안저 소견에서의 견인성 막, 유리체 출혈, 망막앞출혈 여부 등을 각 군에서 비교하여 신생혈관녹내장 발생의 예측인자에 대하여 알아보았다.

결과: 총 52명이 포함되었으며, 홍채신생혈관만 발생한 환자는 12명(23.08%), 신생혈관녹내장까지 발생한 환자는 4명(7.69%)이었다. 당뇨유병기간은 홍채신생혈관 발생군은 10.88 ± 7.14년, 신생혈관녹내장 발생군에서는 11.75 ± 8.61로 홍채신생혈관이 발생하지 않은 대조군의 8.30 ± 5.25년에 비하여 유의하게 길었다(p -value 0.41, 0.032). 당화혈색소는 홍채신생혈관 발생군은 9.59 ± 2.23이었으며 대조군에서는 9.27 ± 2.54로 서로 유의한 차이를 보이지 않았으나(p =0.721), 신생혈관녹내장 발생군에서는 11.55 ± 0.21로 대조군에 비하여 유의하게 높았다(p -value 0.048).

결론: 증식당뇨망막병증 환자에서 오랜 당뇨유병기간 및 높은 당화혈색소 수치는 신생혈관녹내장으로의 진행에 있어 유의한 영향을 미치며 환자의 예후 예측 및 예방에 유용하게 이용될 수 있을 것이다.

<대한안과학회지 2017;58(4):415-419>
