각막이식 실패를 초래하는 고위험군에 대한 조사

Patients at High Risk for Failure of Penetrating Keratoplasty

권혜지¹ · 정호석¹ · 이용민² · 김영준³ · 고병이² · 김현승⁴ · 정태영³ · 현준영⁵ · 차흥원¹

Hye Ji Kwon, MD¹, Ho Seok Chung, MD¹, Yong Min Lee, MD², Young Jun Kim, MD³, Byung-Yi Ko, MD, PhD², Hyun Seung Kim, MD, PhD⁴, Tae-Young Chung, MD, PhD³, Joon Young Hyon, MD⁵, Hungwon Tchah, MD, PhD¹

울산대학교 의과대학 서울아산병원 안과학교실¹, 건양대학교 의과대학 안과학교실², 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실³, 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 안과학교실⁴, 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 안과학교실⁵

Department of Ophthalmology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Konyang University College of Medicine², Daejeon, Korea

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine³, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea⁴, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine⁵, Seongnam, Korea

Purpose: We report the clinical characteristics and the primary underlying diseases of patients at high risk for failure of penetrating keratoplasty (PKP) in Korea.

Methods: Patients at high risk of PKP failure among those who visited the ophthalmological clinics of tertiary care hospitals in Korea from April 2019 to April 2020 and who were indicated for PKP were retrospectively enrolled. We epidemiologically investigated 119 eyes of 104 patients via medical chart review.

Results: Herpes simplex virus (HSV) keratitis was the most common primary underlying disease (26.1%). The most common primary cause of poor bilateral visual acuity was Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) (41.7%) followed by chemical burns (19.4%). Of the 119 eyes, 40.3% had a history of previous PKP and 20.2% had undergone three or more PKP. The average number of prior PKPs was 1.02 ± 1.46 . Corneal neovascularization and corneal opacity were reported in 82.4 and 92.4% of cases, respectively. As the severity of these conditions increased, the eye distributions became larger. Of all patients, 47.9 and 31.9%, respectively, received the highest corneal neovascularization and corneal opacity scores.

Conclusions: Our study of patients at high risk of PKP failure improves our understanding of the relevant clinical characteristics and primary underlying diseases. Such patients require careful observation and aggressive treatment. Possible alternatives to PKP should be considered if PKP consistently fails. This study will aid clinicians in deciding whether to proceed to surgery if a poor postoperative prognosis is predictable.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(1):12-20

Keywords: Corneal graft failure, Corneal transplantation, High risk, Penetrating keratoplasty

■ Received: 2020. 7. 2. ■ Revised: 2020. 8. 18. ■ Accepted: 2020. 12. 28.

■ Address reprint requests to **Hungwon Tchah, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Asan Medical Center, #88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: 82-2-3010-3674, Fax: 82-2-470-6440, E-mail: hwthchah@amc.seoul.kr

* Financial support: This research was supported by TE BioS grant as well as Research and Business Development Program through the Korea Institute for Advancement of Technology (KIAT) funded by the Ministry of Trade, Industry and Energy (MOTIE) (grant number: P0014063).

* This study was presented as a narration at the 124th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2020.

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

© 2021 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.

각막이식은 시행한지 110년 이상 된 수술로, 다양한 원인으로 발생한 영구적인 각막혼탁의 유일한 치료 방법으로써 전 세계적으로 널리 사용되고 있다. 각막이식은 동종이식 중 다른 장기에 비해 수술 성공률이 높으며, 전체층각막이식 외에 심부앞층판각막이식, 데스메막박리 내피각막이식, 데스메막내피각막이식 등 다양한 층판각막이식수술 방법이 여러 단계를 거치면서 도입되었다. 각막이식의 성공과 관계된 요인으로 나이, 각막혈관신생, 술 전 염증성 안질환, 주변홍채앞유착, 녹내장, 앞선 각막이식편 거부 반응 및 이식편 실패 등이 있으며, 스티븐스-존슨증후군, 단순포진각막염, 화학화상 등의 질환이 술 후 불량한 예후인자로 알려져 있다.^{1,4} 이러한 위험요인을 갖고 있는 고위험군에서는 각막이식의 성공률이 높지 않고, 이전 수술이 실패한 경우 반복하여 각막이식을 시행함에 따라 재이식안의 비율이 높아지며, 각막이식을 여러 번 반복한 경우 수술의 성공률은 낮아진다.^{1,5,6} 각막이식 실패를 초래하는 고위험군에 대한 관리 및 치료를 위해 스테로이드, 칼시뉴린 억제제인 타크롤리무스(tacrolimus)와 사이클로스포린(cyclosporin A), 항대사약제인 마이코페놀레이트(mycophenolate mofetil)와 아자티오프린(azathioprine), 그 외 항혈관내피세포성장인자(anti-vascular endothelial growth factor)나 생물학적 제제(biological agent) 등 면역억제제를 이용한 다양한 시도가 이루어졌으나 각막이식편 생존율을 높이기 위해 명확히 정립된 치료는 마땅하지 않은 실정이다.^{2,7}

각막이식의 성공률이 저조할 것으로 예상되는 고위험군에서 수술적 치료의 성공률을 높이기 위한 대안으로 인공각막이 도입되었다.^{8,9} 다양한 소재와 디자인의 인공각막 중 보스톤 인공각막을 이용한 이식은 여러 연구를 통해 실패율 위험이 높은 고위험군에서의 각막이식 혹은 반복된 각막이식의 대안으로서 가능성을 보였으나, 인공각막후막, 조직괴사, 녹내장 등의 합병증이 발생할 경우 경우에 따라 인공각막 제거를 요하며, 망막박리나 안내염 등의 심각한 술 후 합병증의 비율이 높게 보고되고 있다.^{10,11} 이러한 단점을 극복하기 위한 다양한 종류의 인공각막 및 유도만능줄기세포 유래 각막세포 이식이 연구 중에 있으나,¹² 인공각막이식의 잠재적 대상자인 각막이식 실패를 초래하는 고위험군에 대한 국내 분석 및 역학조사는 드문 실정이다. 2006년 Choi et al¹³이 국내 전체 각막이식 대기자의 특성과 각막이식수술의 결과에 대한 역학조사를 보고하였으며 2009년 Lee and Chung¹⁴은 국내에서 각막이식 후 20년 이상 장기간 투명각막을 유지한 환자의 특성을 분석하여 낮은 성공률 및 이식 실패의 관련 요인에 대해 보고하였다. 2011년 Jang et al¹⁵은 국내 3회 이상 전체층각막이식을 시행한 환자를 대상으로 한 연구에서 이식수술 사이의 기간이 짧거

나 각막혈관신생이 있는 경우를 이식 실패의 위험인자로 보고하였으며 이식 횟수가 증가할수록 이식편 생존 기간이 감소한다고 밝혔다. 그러나, 아직까지 국내에서 각막이식 실패를 초래하는 고위험군에 대한 조사는 보고된 바 없다. 이에 본 연구에서는 각막이식 실패를 초래하는 고위험군에 대한 현황조사를 시행하고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2019년 4월부터 2020년 4월까지 국내 5개 병원(가톨릭대학교 서울성모병원, 건양대학교병원, 분당서울대학교병원, 서울삼성서울병원, 서울아산병원) 외래에 내원한 환자들 중 각막이식 실패를 초래하는 고위험군으로 분류된 104명 119안을 대상으로 의무기록을 바탕으로 한 후향적 연구를 시행하였으며, 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심사 및 승인을 받았다(승인 번호: 2019-1386). 고위험군의 대상은 선천성 각막질환(무홍채증, 피터스이상, 선천성 유전성 각막내피이상증 등), 안표면질환(스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사증, 반흔유사천포창, 단순포진각막염, 화학화상, 외상 등), 이전에 동종각막이식 실패력이 있고 반복 각막이식이 필요한 경우 및 임상의 판단하 고위험군으로 생각되는 경우(예, 각막혈관신생 정도가 1점 이상인 경우)였다. 약물 및 수술적 치료에도 안압 조절이 되지 않는 녹내장, 약물에 의해 조절되지 않는 진행성 안염증, 시력저하의 주된 원인이 망막 혹은 시신경의 질환인 경우 조사 대상에서 제외하였다. 대상 환자에 대해서 나안시력, 최대교정시력, 반대안 시력, 안압, 이전 각막이식 시행 횟수, 녹내장 이환 여부, 평균 이식편 생존 기간, 각막혈관신생의 유무 및 정도, 각막혼탁의 유무 및 정도에 대해 조사하였다. 각막이식이 필요하게 된 원인 질환을 조사하였으며, 각 원인 질환별로 나누어 각막혈관신생 정도와 각막혼탁 정도를 조사하였다. 양안 시력이 불량한 경우는 양안 시력이 모두 안전수치 이하로 측정된 경우로 정의하였다.

이식편의 생존 기간은 수술 후부터 이식편의 실패 전 마지막 각막투명도를 유지한 추적 관찰 시기 또는 추적 관찰이 종료될 때까지의 기간으로 하였으며, 이식편의 실패는 수술 후 최소 2주간 투명한 상태를 유지하였던 이식각막에서 부종과 혈관화된 반흔이 비가역적으로 발생하는 상태로,¹⁶ 사진상 혹은 의무기록상 이러한 각막 상태에 대한 기술이 있을 때 안과 전문의가 이식편의 실패로 평가하였다.

각막혈관신생 정도는 신생혈관이 없는 경우 0점, 주변부에 국한되면서 한사분면 이상의 표층 신생혈관이 있거나 두사분면 이하의 심층 신생혈관이 있는 경우 1점, 중심부를 침범하거나 세사분면 이상의 심층 신생혈관이 있는 경우 2점

으로 구분하였다.¹⁷ 각막혼탁의 정도는 각막혼탁이 없는 경우 0점, 세극등현미경검사에서만 보이는 정도의 각막부종의 경우 1점, 정도의 각막혼탁이 있으나 홍채의 세부적 관찰이 명확히 가능한 경우 2점, 중등도의 각막혼탁으로 명확한 홍채 관찰이 어려운 경우 3점, 중증의 각막혼탁으로 전방 내 구조 관찰이 어려운 경우 4점으로 구분하였다.¹⁸

통계적 분석은 SPSS version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였으며, 연속형 자료는 기술 통계를 통해 평균 $\pm$ 표준편차 및 중앙값, 사분범위로 표기하였으며, 범주형 자료는 빈도 분석을 통해서 빈도로 표기하였다.

결 과

대상 환자는 총 104명 119안으로 남자 85안, 여자 34안 이었고, 평균 나이 59.02 ± 16.09 세였다. 평균 최대교정시

Table 1. Demographics and clinical characteristics of high risk group for the failure of penetrating keratoplasty

Demographics and characteristic	High risk for the failure of penetrating keratoplasty (n = 119)
Age (years)	59.02 ± 16.09 61.00 (50.00-71.00)
Sex (male/female)	85/34
BVCA (logMAR)	1.83 ± 0.74 1.85 (1.33-2.28)
BCVA (contralateral eye, logMAR)	1.00 ± 1.15 0.22 (0.00-1.85)
Intraocular pressure (mmHg)	14.50 ± 7.10 13.00 (10.00-17.00)
Number of previous penetrating keratoplasty (n)	1.02 ± 1.46 0.00 (0.00-2.00)
Glaucoma	38 (31.93)
Poor bilateral visual acuity	36 (30.25)

Numerical values presented as mean $\pm$ standard deviation as well as median (interquartile range) or number (%).
BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

Table 2. Primary underlying disease of eyes at high risk for the failure of penetrating keratoplasty

Primary disease	Value
HSV keratitis	31 (26.1)
SJS/TEN	22 (18.5)
Trauma	16 (13.4)
Chemical burn	14 (11.8)
Pseudophakic bullous keratopathy	5 (4.2)

Values are presented as number (%).

HSV = Herpes simplex virus; SJS = Stevens-Johnson syndrome; TEN = toxic epidermal necrolysis.

력은 logMAR 1.83 ± 0.74 , 평균 반대안 시력은 logMAR 1.00 ± 1.15 , 안압은 평균 14.50 ± 7.10 mmHg였으며, 녹내장 이환율은 31.93%였다(Table 1). 진단된 질환으로는 단순포진각막염 31안(26.1%), 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해 22안(18.5%), 외상 16안(13.4%), 화학화상 14안(11.8%), 무수정체수포각막병증 5안(4.2%) 순으로 나타났다(Table 2). 양안이 모두 고위험군으로 포함된 경우는 15명 30안이었으며, 이 중 양안 모두 안전수지 이하의 시력인 경우는 9명 18안(60%)이었다. 양안 시력이 모두 불량한 경우는 27명 36안(30.25%)이었으며(Table 1), 양안 불량한 시력저하의 원인 질환으로는 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해가 8명 15안(41.7%)로 가장 많았으며 화학화상이 5명 7안(19.4%), 무수정체수포각막병증이 3명 3안(8.33%) 순으로 높은 비율을 차지했다.

각막이식의 과거력이 있는 경우가 48안(40.3%)이었으며, 71안(59.7%)은 각막이식을 시행받지 않았다. 이전에 각막이식을 시행 받은 횟수는 평균 1.02 ± 1.46 회였으며 전체 평균 이식편 생존 기간은 20.33 ± 29.21 개월이었다. 각막이식 횟수에 따른 대상안의 분포 및 이식편 생존 기간을 분석하여 Table 3에 기술하였다. 전체 중 3회 이상 각막이식을 시행 받은 경우가 24안(20.2%)이었으며, 3회 이상 각막이식 후 평균 이식편 생존 기간은 19.12 ± 16.79 개월이었다. 각막이식 횟수별 평균 이식편의 생존 기간은 3회의 경우 21.81개월, 4회의 경우 11.26개월, 5회의 경우 18.85개월이었다. 각 원인 질환별로 각막이식을 시행 받은 과거력이 있는 경우는 단순포진각막염 6안(19.4%), 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해 4안(18.2%), 외상 5안(31.3%), 화학화상 3안(21.4%)이었으며, 평균 이식편 생존 기간을 비교한 결과 단순포진각막염의 경우 14.08개월, 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해의 경우 2.25개월, 화학화상의 경우 12.80개월로 전체 평균보다 짧게 나타났다(Table 4, 5).

각막혈관신생의 정도 및 각막혼탁의 정도에 따른 분포

Table 3. Mean survival period of previous penetrating keratoplasty

Number of previous penetrating keratoplasty	Value	Graft survival period (months)
0	71 (59.7)	-
1	12 (10.1)	15.42 ± 22.82 8.50 (3.00-16.25)
2	12 (10.1)	28.32 ± 51.01 14.00 (7.00-19.75)
≥ 3	24 (20.2)	19.12 ± 16.79 15.05 (9.95-22.15)

Graft survival period presented as mean $\pm$ standard deviation as well as median (interquartile range) or number (%).

Table 4. Subgroup analysis of graft survival period of previous penetrating keratoplasty according to the primary disease

Primary disease	HSV keratitis (n = 6)	SJS/TEN (n = 4)	Trauma (n = 5)	Chemical burn (n = 3)
Graft survival period of previous penetrating keratoplasty (months)	14.08 ± 2.03 15.3 (14.25-15.90)	2.25 ± 1.89 1.50 (1.00-2.75)	30.40 ± 31.73 24 (10.00-30.00)	12.80 ± 12.59 8.4 (5.70-17.70)

Values are presented as mean ± standard deviation as well as median (interquartile range).

HSV = Herpes simplex virus; SJS = Stevens-Johnson syndrome; TEN = toxic epidermal necrolysis.

Table 5. Number of previous penetrating keratoplasty according to the primary disease

Primary disease	HSV keratitis (n = 31)	SJS/TEN (n = 22)	Trauma (n = 16)	Chemical burn (n = 14)
Number of previous penetrating keratoplasty				
0	25 (80.6)	18 (81.8)	11 (68.8)	11 (78.6)
1	3 (9.7)	3 (13.6)	3 (18.8)	1 (7.1)
2	0	0	1 (6.3)	0
≥3	3 (9.7)	1 (4.6)	1 (6.3)	2 (14.3)

Values are presented as number (%).

HSV = Herpes simplex virus; SJS = Stevens-Johnson syndrome; TEN = toxic epidermal necrolysis.

Table 6. Distribution of eyes and mean survival period of previous grafts according to the grade of corneal neovascularization and corneal opacity

Grade	Value	Graft survival period (months)
Corneal neovascularization		
0	21 (17.6)	29.57 ± 26.96 20.00 (17.00-33.50)
1	41 (34.5)	25.76 ± 38.48 15.35 (10.00-23.05)
2	57 (47.9)	10.09 ± 6.25 10.50 (4.00-14.90)
Corneal opacity		
0	9 (7.6)	34.00 ± 35.29 25.00 (15.50-43.50)
1	14 (11.8)	25.93 ± 28.89 16.30 (14.40-19.25)
2	22 (18.5)	16.90 ± 7.58 17.30 (11.43-21.83)
3	36 (30.3)	14.52 ± 10.47 12.60 (9.45-15.70)
4	38 (31.9)	11.57 ± 9.59 11.00 (3.25-16.40)

Graft survival period presented as mean ± standard deviation as well as median (interquartile range) or number (%).

비율 및 이식편 생존 기간을 Table 6에 기술하였다. 전체 중 각막혈관신생 정도 2점인 경우가 57안(47.9%)로 가장 많았고 1점 41안(34.5%), 0점 21안(17.6%) 순이었다. 각막 혈관신생 정도 2점인 경우 평균 이식편 생존 기간은 10.09 ± 6.25개월로 가장 짧았으며, 1점 25.76 ± 38.48개월, 0점

29.57 ± 26.96개월이었다. 전체 중 각막혼탁 정도 4점인 경우가 38안(31.9%)으로 가장 많았으며 3점 36안(30.3%), 2점 22안(18.5%), 1점 14안(11.8%), 0점 9안(7.6%) 순이었다. 각막혼탁 정도 4점인 경우 평균 이식편 생존 기간은 11.57 ± 9.59개월로 가장 짧았으며, 3점 14.52 ± 10.47개월, 2점 16.90 ± 7.58개월, 1점 25.93 ± 28.89개월, 0점 34.00 ± 35.29개월이었다.

각 질환별 각막혈관신생 정도와 각막혼탁 정도의 비율을 질환의 빈도 순으로 Table 7에 기술하였으며 각 질환에서 각막혈관신생 및 각막혼탁을 잘 보여주는 대표적인 증례 사진을 Fig. 1에 나타내었다. 단순포진각막염, 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해, 화학화상에서 각막혈관신생 정도 2점인 경우가 각각 가장 많은 비율을 보였으며(각각 54.8%, 68.2%, 85.7%), 각막혼탁 정도는 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해와 화학화상에서 4점인 경우가 가장 많았고(각각 40.9%, 64.3%) 단순포진각막염에서는 3점이 가장 많은 비율을 차지했다(51.6%). 그에 비해 안외상의 경우 다른 질환에 비해 각막혈관신생 정도가 0점인 경우가 56.25%를 차지했으며, 각막혈관신생 정도와 각막혼탁 정도의 중증도가 비교적 심하지 않은 것으로 나타났다.

고 찰

본 연구에서는 각막이식의 실패를 초래하는 고위험군을 대상으로 임상양상, 진단질환, 이전 각막이식 시행 횟수 및 이식편 생존 기간에 대해서 알아보았으며, 나아가 각막혈

관상생 및 각막혼탁의 정도의 분포 비율 및 이에 따른 대상 질환의 분포 및 이식편 생존 기간에 대해서 조사하였다. 이는 각막이식 실패를 초래하는 고위험군의 현황에 대한 조사로서 국내에서의 첫 보고이다.

본 연구의 결과에 따르면 진단 질환은 단순포진각막염이 가장 많았으며, 그 다음으로는 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해, 외상, 화학화상, 무수정체수포각막병증 순으로 뒤를 이었다. 2006년에 보고된 한국인 각막이식 대기자의 임상 진단의 비율은 감염성 각막염이 22.0%로 가장 높았고, 외상이 21.0%, 인공수정체 또는 무수정체수포각막병증이 13.8%, 원추각막이 12.5%, 기질이상증이 5.1%, 화학물

질에 의한 손상이 4.5%였다.¹³ 2009년 국내에서 각막이식 후 20년 이상 장기간 투명각막을 유지한 환자의 특성을 분석한 결과 이식 실패의 원인 질환으로 외상이 23.7%로 가장 많았으며, 단순포진각막염이 17.5%로 뒤를 이었다.¹⁴ 본 연구에서 고위험군 대상에서는 기존에 각막이식 대기자에서 높은 비율로 보고된 단순포진각막염, 외상 외에도 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해와 화학화상의 비율이 높게 나타났으며(각각 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해 18.5%, 화학화상 11.8%), 이 두 질환은 양안 모두 시력이 불량한 경우의 원인으로 61.1%를 차지했다(각각 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해 41.7%, 화학화상 19.4%).

Table 7. Subgroup analysis of corneal neovascularization and corneal opacity according to the primary disease

Primary disease	HSV keratitis (n = 31)	SJS/TEN (n = 22)	Trauma (n = 16)	Chemical burn (n = 14)
Grade of corneal neovascularization				
0	4 (12.9)	2 (9.1)	10 (62.5)	0
1	10 (32.3)	5 (22.7)	4 (25.0)	2 (14.3)
2	17 (54.8)	15 (68.2)	2 (12.5)	12 (85.7)
Grade of corneal opacity				
0	1 (3.2)	2 (9.1)	4 (25.0)	0
1	3 (9.7)	3 (13.6)	2 (12.5)	0
2	7 (22.6)	2 (9.1)	4 (25.0)	2 (14.3)
3	16 (51.6)	6 (27.3)	2 (12.5)	3 (21.4)
4	4 (12.9)	9 (40.9)	4 (25.0)	9 (64.3)

Values are presented as number (%).

HSV = Herpes simplex virus; SJS = Stevens-Johnson syndrome; TEN = toxic epidermal necrolysis.

Figure 1. Slit-lamp photography showing representative cases of (A) Herpes simplex virus keratitis, (B) Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, (C) trauma, and (D) chemical burn.

원추각막과 기질이상증은 앞선 여러 연구에서 각막이식의 결과가 양호한 것으로 알려져 있어 본 연구의 대상 질환으로 포함하지 않았다.

본 조사에서 각막혈관신생 및 각막혼탁의 정도에 따른 대상안의 분포를 분석한 결과 각각의 정도가 심할수록 그 비율이 높았다. 각막이식 후 이식편 생존 기간은 3회 이상 각막이식 후 평균 19.12개월로 전체 평균 20.33개월보다 짧았으며, 각막혈관신생 정도 및 각막혼탁 정도가 심할수록 이식편 생존 기간이 짧은 경향을 보였다. 기존의 많은 연구에서 반복된 각막이식을 술 후 이식편 생존의 불량한 예후 인자로 분석하였으며, 재이식안에서 과거 이식 횟수가 높을수록 술 후 성공률은 50-60%로 낮게 보고되었다.^{1,6,19} 각막혈관신생 역시 기존 연구와 대규모 메타분석을 통해 이식편 실패의 위험인자로 알려져 있다.^{20,21} 국내 3회 이상 전체층각막이식을 시행한 환자를 대상으로 시행한 분석에서 이식수술 사이의 기간이 짧거나 각막혈관신생이 있는 경우를 이식 실패의 위험인자로 보고하였으며, 이식 횟수가 증가할수록 이식편 생존 기간이 감소한다고 밝혔다.¹⁵ 각막이식 실패를 초래하는 고위험군을 대상으로 한 본 연구에서 보인 각막혈관신생 정도 및 각막혼탁 정도가 심한 경우의 높은 분포 비율 및 짧은 이식편 생존 기간은 앞선 보고와 상응하는 결과를 보였다.

각 질환별 각막혈관신생 정도와 각막혼탁 정도를 분석한 결과 각막혈관신생의 경우 가장 높은 2점의 비율이 단순포진각막염에서 54.8%, 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해에서 68.2%, 화학화상에서 85.7%였다. 이러한 결과는 특정 원인 질환과 각막혈관신생 사이의 강한 상호관계에 기인한 것으로 생각된다. 단순포진각막염의 경우 단순포진바이러스 감염으로 호중구가 각막실질로 이동하면서 혈관내피세포 및 혈관주위세포의 손상으로 혈관내피성장인자 발현이 증가되며 혈관내피성장인자와 그 수용체의 불균형이 야기된 부분에 백혈구 축적, 각막내피세포 기저막 파괴 및 세포외기질 손상, 혈관내피세포 증식과 이동이 순차적으로 일어나 새로운 혈관 내강이 생성되며 뚫어나가는 과정으로 각막혈관신생이 촉진된다.²²⁻²⁴ 또한, 단순포진각막염은 각막혈관신생 형성 정도가 심하고 질환의 재발이 높으며 면역학적 기전에 의한 각막이식편 거부 반응을 촉진하는 특성으로 인해 이식편 실패의 위험이 높다고 알려져 있다.^{25,27} 본 조사에서도 단순포진각막염으로 진단받은 경우 각막혈관신생 정도가 2점인 경우의 비율이 가장 높게 나타나 앞서 알려진 바와 일치하는 결과를 보였다.

본 연구에 포함된 진단 질환 중 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해 및 화학화상으로 진단받은 경우 각막혈관신생 정도 및 각막혼탁 정도 모두 심할수록 해당되는 안의

분포 비율이 높게 나타났으며, 이 두 질환은 앞서 밝힌 바와 같이 본 연구에서 양안 불량한 시력의 주된 원인 질환으로 보였다. 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해의 중요한 임상적 특징인 각막혈관신생은 만성적인 염증, 반복적인 각막이식에 의해 의한 미세 반흔형성, 눈꺼풀판 반흔형성 및 술잔세포 기능부전에 의한 눈물막 불안정성 등에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다.²⁸⁻³⁰ 이러한 각막혈관신생은 장기적 시력저하와 관련 있는 인자로 밝혀졌으며 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해에서 술 후 감염, 지속각막상피결손, 각막천공 및 면역학적 거부 반응의 위험도가 높아 각막이식 성공률이 불량하다.^{30,31} 화학화상은 본 조사에서 모든 원인 질환 중 각막혈관신생 및 각막혼탁의 정도가 가장 심한 질환으로 나타났다. 화학화상으로 인한 손상은 각막에 만성 염증을 일으키며 다양한 염증매개물질 및 사이토카인의 축적으로 인해 각막혈관신생이 비교적 심하게 발생하는 특징을 보이며, 각막부종 및 반흔조직 형성과 윤부줄기세포결핍으로 인해 각막이식 후 이식편 실패의 불량한 예후인자로 알려져 있다.^{3,32-34} 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해와 화학화상은 질환의 정도가 심할 경우 윤부줄기세포결핍을 동반할 가능성이 높으며, 본 조사 결과 두 원인 질환에서 윤부줄기세포결핍을 동반한 안은 전체의 5.9%로 적지 않은 비율을 차지하고 있었다. 윤부줄기세포결핍을 동반한 경우 각막 표면을 유지하는 기능이 저하되어 있고 표면신생혈관 형성 및 결막화의 특징을 보이며, 윤부줄기세포이식이 포함된 안구 표면 이식술 시행 이후 각막이식을 시행한 경우에도 각막이식 거부 반응의 위험이 높아서 다른 원인 질환에서의 각막이식과 다른 특성을 이해하고 치료에 접근해야 한다.^{35,36} 안압 조절 및 염증억제를 위한 적극적인 치료를 먼저 시행하고, 동종각막윤부이식 등의 안구 표면 이식술로 표면을 안정화한 다음 신중하게 각막이식을 고려할 수 있지만 그럼에도 수술 예후는 좋지 않다.³⁷ 이렇듯 각막이식의 불량한 예후의 원인인면서 불량한 양안시력의 상당한 부분을 차지하는 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해와 화학화상은 추후 진행할 국내 인공각막이식 연구의 대상으로 신중히 고려해 볼 수 있겠다.

최근 보고에 따르면 원인 질환의 진단과 이전 각막이식의 실패가 각막이식 후 이식편 실패를 예측하는 가장 중요한 인자로 생각되며, 질환 중 화학화상의 예후가 가장 불량하였고 이전 각막이식 시행 횟수가 증가할수록 성공률이 낮다고 보고하였다.³ 본 조사에서 원인 질환의 상당 부분을 차지하는 단순포진각막염의 경우 항바이러스제와 스테로이드를 이용한 초기 적극적인 치료를 행함으로써 질환의 상태 조절이 필요하다. 단순포진각막염뿐만 아니라 스티븐스-존슨증후군과 화학화상 등 대부분의 원인 질환에서 공

통적으로 면역억제제, 항혈관내피세포성장인자 및 최근 연구되는 다양한 혈관신생억제제 등의 적극적인 치료로 초기에 활동성 염증을 조절하여 각막혈관신생을 억제하여야 한다.²³ 이미 각막혈관신생 및 각막혼탁이 진행하여 시력이 불량한 경우에는 각막이식 전후 실패 요인을 줄이려는 노력이 필요하며, 그럼에도 불량한 예후가 예측되는 경우 궁극적으로 각막이식의 대안으로 가능한 치료를 고려해야겠다. 본 현황 조사의 결과에서 보인 각막이식 실패를 초래하는 고위험군 및 불량한 예후를 초래하는 해당 원인 질환에 대한 이해를 통하여 각 원인 질환에서 악화인자에 대한 적극적인 치료 및 수술 전후 환경 개선 노력에 도움을 줄 수 있으며 수술 여부 결정과 수술 후 예후 예측에 도움이 될 것이다.

본 연구의 한계점은 5개 병원을 대상으로 한 연구로 환자 수가 제한적이라는 점으로, 향후 국내의 주요 병원들을 대상으로 대규모 역학조사가 필요하겠다. 본 연구에 포함된 총 119안 중 이전 각막이식수술의 과거력이 있는 48안 (40.3%)에서 과거 각막이식수술의 집도의 및 수술 전후 환경이 기관마다 상이한 점이 존재하며, 이는 다기관 연구인 본 연구의 제한점이다. 본 조사 결과 전체 고위험군의 약 60%에서 각막이식수술력이 없었으며 실제 임상에서도 고위험 원인 질환으로 인한 경우에는 이식 수술 후 불량한 예후로 인해 각막이식을 시행하지 않고 지켜보는 경우가 많다. 또한, 국내에서 기증되는 각막의 공급 부족으로 인하여 고위험군에서의 수술 결정이 더욱 어렵다. 이러한 실정에서 각막이식 실패를 초래하는 고위험군에 대한 주의 깊은 관찰 및 실패 요인 교정을 위한 적극적인 치료가 필요하겠으며 나아가 고위험군의 각막이식 대기를 줄이려는 방법을 모색하여야 하겠다. 각막이식 실패 위험이 높은 상태이거나 과거 각막이식수술력이 있는 경우 기존의 각막이식을 시행할 경우 향후 연속적인 각막이식 실패를 초래할 수 있으므로 한계가 있으며, 이 경우 유도만능줄기세포유래 각막세포 이식이나 인공각막이식 등을 기존 각막이식의 대안으로 고려해볼 수 있다. 본 연구는 국내에서 처음으로 시행된 각막이식 실패를 초래하는 고위험군을 대상으로 한 조사로서, 본 연구 결과를 바탕으로 각막이식을 대체할 가능성이 있는 방법으로 인공각막이식 혹은 유도만능줄기세포 유래 각막세포 이식 등에 대한 추가적인 연구 진행이 가능할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Fasolo A, Capuzzo C, Fornea M, et al. Risk factors for graft failure after penetrating keratoplasty: 5-year follow-up from the corneal transplant epidemiological study. *Cornea* 2011;30:1328-35.

- 2) Jabbehdari S, Rafii AB, Yazdanpanah G, et al. Update on the management of high-risk penetrating keratoplasty. *Curr Ophthalmol Rep* 2017;5:38-48.
- 3) Barraquer RI, Pareja-Aricò L, Gómez-Benlloch A, Michael R. Risk factors for graft failure after penetrating keratoplasty. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15274.
- 4) Inoue K, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:251-5.
- 5) Claesson M, Armitage WJ. Clinical outcome of repeat penetrating keratoplasty. *Cornea* 2013;32:1026-30.
- 6) Al-Mezaine H, Wagoner MD. King Khaled Eye Specialist Hospital Cornea Transplant Study Group. Repeat penetrating keratoplasty: indications, graft survival, and visual outcome. *Br J Ophthalmol* 2006;90:324-7.
- 7) Yamazoe K, Yamazoe K, Yamaguchi T, et al. Efficacy and safety of systemic tacrolimus in high-risk penetrating keratoplasty after graft failure with systemic cyclosporine. *Cornea* 2014;33:1157-63.
- 8) Park CY, Lee JK, Gore PK, et al. Keratoplasty in the United States: A 10-year review from 2005 through 2014. *Ophthalmology* 2015; 122:2432-42.
- 9) Lee WB, Shtein RM, Kaufman SC, et al. Boston keratoprosthesis: outcomes and complications: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2015;122:1504-11.
- 10) Srikumaran D, Munoz B, Aldave AJ, et al. Long-term outcomes of boston type 1 keratoprosthesis implantation: a retrospective multicenter cohort. *Ophthalmology* 2014;121:2159-64.
- 11) Ahmad S, Mathews PM, Lindsley K, et al. Boston Type 1 keratoprosthesis versus repeat donor keratoplasty for corneal graft failure: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2016; 123:165-77.
- 12) Hayashi R, Ishikawa Y, Sasamoto Y, et al. Co-ordinated ocular development from human iPS cells and recovery of corneal function. *Nature* 2016;531:376-80.
- 13) Choi SH, Lee YW, Kim HM, et al. Epidemiologic studies of keratoplasty in Korea. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:538-47.
- 14) Lee KM, Chung SK. Studies of patients maintaining clear cornea over 20 years following penetrating keratoplasty. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:19-26.
- 15) Jang JY, Woo JM, Yoon KC. Long-term results after three or more penetrating keratoplasties and risk factors for graft failure. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:1399-404.
- 16) Weisbrod DJ, Sit M, Naor J, Slomovic AR. Outcomes of repeat penetrating keratoplasty and risk factors for graft failure. *Cornea* 2003;22:429-34.
- 17) Halberstadt M, Machens M, Gahlenbek KA, et al. The outcome of corneal grafting in patients with stromal keratitis of herpetic and non-herpetic origin. *Br J Ophthalmol* 2002;86:646-52.
- 18) Abbas A, Khan B, Feroze AH, Hyman GF. Thalidomide prevents donor corneal graft neovascularization in an alkali burn model of corneal angiogenesis. *J Pak Med Assoc* 2002;52:476-82.
- 19) Yalniz-Akkaya Z, Burcu Nurozler A, Yildiz E, et al. Repeat penetrating keratoplasty: indications and prognosis, 1995-2005. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:362-8.
- 20) Bachmann B, Taylor RS, Cursiefen C. Corneal neovascularization as a risk factor for graft failure and rejection after keratoplasty: an evidence-based meta-analysis. *Ophthalmology* 2010;117:1300-5.e7.
- 21) Thompson RW Jr, Price MO, Bowers PJ, Price FW Jr. Long-term

- graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2003;110:1396-402.
- 22) Giménez F, Suryawanshi A, Rouse BT. Pathogenesis of herpes stromal keratitis--a focus on corneal neovascularization. *Prog Retin Eye Res* 2013;33:1-9.
- 23) Roshandel D, Eslani M, Baradaran-Rafii A, et al. Current and emerging therapies for corneal neovascularization. *Ocul Surf* 2018;16:398-414.
- 24) Zhang J, Wang S, He Y, et al. Regulation of matrix metalloproteinases 2 and 9 in corneal neovascularization. *Chem Biol Drug Des* 2020;95:485-92.
- 25) Altenburger AE, Bachmann B, Seitz B, Cursiefen C. Morphometric analysis of postoperative corneal neovascularization after high-risk keratoplasty: herpetic versus non-herpetic disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1663-71.
- 26) Garcia DD, Shtein RM, Musch DC, Elner VM. Herpes simplex virus keratitis: histopathologic neovascularization and corneal allograft failure. *Cornea* 2009;28:963-5.
- 27) Shtein RM, Garcia DD, Musch DC, Elner VM. Herpes simplex virus keratitis: histopathologic inflammation and corneal allograft rejection. *Ophthalmology* 2009;116:1301-5.
- 28) John T, Foulks GN, John ME, et al. Amniotic membrane in the surgical management of acute toxic epidermal necrolysis. *Ophthalmology* 2002;109:351-60.
- 29) Chang YS, Huang FC, Tseng SH, et al. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. *Cornea* 2007;26:123-9.
- 30) Jongkhajornpong P, Lekhanont K, Siriyotha S, et al. Factors contributing to long-term severe visual impairment in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Ophthalmol* 2017; 2017:2087578.
- 31) Tugal-Tutkun I, Akova YA, Foster CS. Penetrating keratoplasty in cicatrizing conjunctival diseases. *Ophthalmology* 1995;102:576-85.
- 32) Yu AL, Kaiser M, Schaumberger M, et al. Donor-related risk factors and preoperative recipient-related risk factors for graft failure. *Cornea* 2014;33:1149-56.
- 33) Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, et al. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Ophthalmology* 1994;101:1536-47.
- 34) Brown SI, Bloomfield SE, Pearce DB. A follow-up report on transplantation of the alkali-burned cornea. *Am J Ophthalmol* 1974; 77:538-42.
- 35) Le Q, Xu J, Deng SX. The diagnosis of limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf* 2018;16:58-69.
- 36) Solomon A, Ellies P, Anderson DF, et al. Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 2002;109:1159-66.
- 37) Krysiak K, Dobrowolski D, Tarnawska D, et al. Long-term outcomes of allogeneic ocular surface reconstruction: Keratolimbal Allograft (KLAL) Followed by Penetrating Keratoplasty (PK). *J Ophthalmol* 2020;2020:5189179.

= 국문초록 =

각막이식 실패를 초래하는 고위험군에 대한 조사

목적: 각막이식 실패를 초래하는 고위험군에서 임상 양상 및 원인 질환에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2019년 4월부터 2020년 4월까지 국내 5개 병원에 내원한 각막이식 실패를 초래하는 고위험군 104명 119안을 대상으로 원인 질환 및 임상적 특성에 대해 후향적 의무기록 분석을 시행하였다.

결과: 환자의 71.4%가 남자였으며, 원인 질환으로 단순포진각막염이 26.1%로 가장 많았다. 양안 시력이 불량한 경우(양안 시력 모두 안전수치 이하)의 원인으로 스티븐스-존슨 증후군/독성표피괴사용해와 화학화상이 각각 41.7%와 19.4%를 차지했다. 각막이식의 과거력이 3회 이상인 경우는 20.2%였으며 이전 각막이식 과거력의 평균 횟수는 1.02 ± 1.46 회였다. 각막혈관신생과 각막혼탁이 존재한 경우는 각각 82.4%와 92.4%였다. 각막신생혈관 정도 및 각막혼탁 정도가 심할수록 대상안의 분포 비율이 높았으며 각막신생혈관의 경우 가장 높은 2점이 47.9%, 각막혼탁의 경우 가장 높은 4점이 31.9%를 차지했다.

결론: 각막이식 실패를 초래하는 고위험군에 대한 특성을 분석함으로써 각막이식의 예후가 불량한 원인 질환에 대한 이해가 가능하다. 해당 질환에 대한 보다 주의 깊은 관찰과 적극적인 치료로 각막이식 성공률을 높이기 위한 노력이 필요하며, 연속적인 각막이식 실패 방지를 위해 각막이식의 대안으로 가능한 새로운 치료법에 대한 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구의 분석 결과는 각막이식 여부 결정과 술 후 예후 예측에 도움이 되겠으며 추후 연구에 참고 자료로 활용할 수 있다.

〈대한안과학회지 2021;62(1):12-20〉

권혜지 / Hye Ji Kwon

울산대학교 의과대학 서울아산병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine