

동종 조혈모세포이식 후 발생한 안구 이식편대숙주병의 임상 양상과 위험인자에 대한 분석

Clinical Manifestations and Risk Factors of Ocular Graft-versus-Host Disease (GVHD) after Hematopoietic Stem Cell Transplantation

이민규¹ · 배지현^{1,2} · 임동희¹ · 정의상¹ · 정태영¹

Min Gyu Lee, MD¹, Gi Hyun Bae, MD^{1,2}, Dong Hui Lim, MD¹, Eui Sang Chung, MD, PhD¹,
Tae Young Chung, MD, PhD¹

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실¹, 삼육서울병원 안과²

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Sahmyook Medical Center², Seoul, Korea

Purpose: To investigate the incidence, clinical manifestations, and risk factors of ocular graft-versus-host disease (GVHD) as well as the survival of the patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Methods: The medical records of 99 patients who visited our clinic and were screened for ocular GVHD after allogeneic HSCT were reviewed retrospectively. Subjects were divided into 2 groups depending on the occurrence of ocular GVHD on slit-lamp biomicroscopy. We compared clinical manifestations and survival between the 2 groups and analyzed the risk factors associated with the development of ocular GVHD.

Results: Ocular GVHD was diagnosed in 38 patients (38.38%) at a mean of 315 days after HSCT. Out of the 38 patients who developed ocular GVHD, 22 patients (57.89%) were diagnosed with dry eye only and 16 patients (42.11%) were diagnosed with conjunctival disease. The presence of extraocular GVHD (hazard ratio (HR) 35.76, $p < 0.001$), the number of extraocular GVHD (HR 3.07, $p < 0.001$), skin GVHD (HR 2.31, $p = 0.029$), oral GVHD (HR 8.16, $p < 0.001$), and gastrointestinal tract GVHD (HR 5.00, $p = 0.002$) were independent risk factors of ocular GVHD. Comparisons of the survival demonstrated decreased survival of patients with conjunctival disease compared to patients without ocular GVHD and patients with dry eye only, but there was no statistically significant differences (log rank test, $p = 0.208$).

Conclusions: Ocular GVHD is common after allogeneic HSCT. The majority of ocular GVHD occurs in the chronic stage and is associated with decreased survival. Therefore, more intensive and long-term follow-up with ophthalmic and systemic monitoring is necessary, especially in patients who have extraocular GVHD, for early recognition and proper treatment of ocular GVHD.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(7):969-977

Key Words: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), Incidence, Ocular graft-versus-host disease (GVHD), Risk factors, Survival

■ Received: 2013. 7. 8. ■ Revised: 2014. 1. 25.

■ Accepted: 2014. 6. 9.

■ Address reprint requests to **Tae Young Chung, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center,
#81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: 82-2-3410-3548, Fax: 82-2-3410-0029
E-mail: tychung@skku.edu

조혈모세포이식(hematopoietic stem cell transplantation)은 골수부전, 백혈병 등 악성 림프혈액 질환 환자들의 치료로 이용되었고 최근 많은 발전으로 악성종양, 자가면역질환, 선천성대사이상증까지 그 적응증이 확대되고 있다.^{1,2} 조혈모세포이식의 종류는 공여자에 따라 동종과 자가로 나뉘고, 이식원에 따라 골수, 말초혈, 제대혈로 구분할 수 있

다. 동종 조혈모세포이식 경우 공여자의 T 임파구로 인해서 발생할 수 있는 이식편대백혈병(graft-versus-leukemia)은 조혈모세포의 생착에 유리한 역할을 하지만, 반면 이는 동종 골수이식의 심각한 합병증인 이식편대숙주병(graft-versus-host disease, GVHD)의 발생과도 밀접한 연관을 가지고 있다.

이식편대숙주병은 발생시기에 따라 조혈모세포이식 후 100일 이내에 발생하는 경우를 급성, 그 이후에 발생하는 경우를 만성으로 분류할 수 있다. 그러나 임상적으로 시기에 상관없이 급성 또는 만성형이 모두 발생할 수 있는 것으로 알려지면서 임상양상에 따른 새로운 분류가 제시되기도 하였다.³ 안구를 침범하는 이식편대숙주병 역시 모든 시기에 발생할 수 있으나, 만성기에 더 호발하고 이식편대숙주병 환자의 40-90%에서 발병하는 것으로 알려졌다.⁴ 이는 안구의 모든 부위에 발생할 수 있고, 그중 각막, 결막, 안검, 눈물샘을 포함한 안표면 질환이 가장 빈번한 것으로 보고되고 있다.⁵⁻¹⁴

안구를 침범한 이식편대숙주병은 절반 가까이의 환자에서 일상생활능력을 저하시키며, 간혹 심각한 시력저하와도 연관될 수 있는 것으로 알려졌다.^{7,8,10} 따라서 이식편대숙주병의 발생과 연관이 있는 위험인자를 파악하는 것이 안구 이식편대숙주병의 조기진단과 치료에 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.⁶⁻⁸ 과거 문헌에서 동종 조혈모세포이식과 동반되는 안합병증의 위험인자에 대한 분석이 있었으나, 각 문헌마다 대상군, 진단기준, 경과관찰기간 등이 다양하여 일관된 결과를 얻지 못하였다.^{7,15-20} 국내에서는 Pak et al²¹이 동종골수이식 후 발생한 안증상에 대한 연구를 보고하였으나 국내 환자를 대상으로 한 안구 이식편대숙주병 발생과 관련된 위험인자에 대한 보고 및 생존율에 대한 비교는 아직까지 없었다. 따라서 본 연구에서는 본원에서 동종 조혈모세포이식을 받은 환자를 대상으로 안구 이식편대숙주병의 발생, 임상양상, 위험인자 및 생존율에 대해 분석하고자 하였다.

대상과 방법

2005년 5월부터 2012년 9월까지 삼성서울병원에서 동종 조혈모세포이식술을 시행 받은 뒤 안과를 방문하여 6개월 이상 경과 관찰하였던 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 과거 동종 조혈모세포이식술을 시행 받은 병력이 없는 환자를 대상으로 하였으며, 이식원은 주조직적합항원이 일치하는 혈연 또는 비혈연 공여자로부터 기증받은 골수 또는 말초혈의 조혈모세포를 이용하였다. 이식 전처치는 환자들의 질병 상태에 따라 fludarabine, melphalan, busulfan,

cytarabine, cyclophosphamide 등의 항암제와 999cGy의 전신방사선조사(하루에 333cGy를 3일간 조사)를 선택적으로 시행하였고, 이식편대숙주병 예방을 위하여 질병과 환자 상태에 따라 cyclosporine, methotrexate, tacrolimus, mycophenolate mofetil을 투약하였다. 이전 안과적 질환, 수술 및 외상의 병력이 없는 경우만을 포함하였다.

안구 이식편대숙주병은 결막, 각막, 눈물샘을 포함한 안표면 질환의 발생이 가장 많은 것으로 알려졌다. 본 연구에서는 의무기록을 후향적으로 분석하여 진단 당시 시행한 세극등현미경 검사 소견에서 결막질환 또는 건성안이 있는 경우를 안구 이식편대숙주병으로 정의하였다. 결막질환의 진단은 건성안이 선행하지 않았던 환자에서 세극등현미경 검사 기록을 바탕으로 Jabs et al²²이 제시하였던 기준을 이용하여 정의하였다(결막충혈, 장액혈액성 결막부종, 거짓막 결막염, 거짓막결막염과 각막상피의 손상이 동반된 경우). 건성안은 새로 발생한 주관적 증상과 세극등현미경 검사에서 각결막 염색이 동반된 경우로 하고 International Task Force Delphi Expert Consensus에서 제시한 진단기준을 사용하였다.²³ 경과관찰 기간 중 결막질환과 건성안이 모두 나타난 군의 경우 먼저 선행된 질환을 진단명으로 하였다. 슈르머검사(Schirmer's test)나 눈물막 파괴시간(tear film break-up time, TBUT)은 모든 환자에서 시행되지는 않았으며, 본 연구가 후향적 연구로 시행된 관계로 확인할 수 없었다. 안구 이식편대숙주병의 발생 시기에 따라서는 조혈모세포이식 후 100일 이내에 발생한 경우를 급성, 100일 이후에 발생한 경우를 만성으로 분류하였다.

Kaplan-Meier 생존분석을 이용하여 경과관찰 기간 중 이식편대숙주병의 누적발생률(cumulative incidence)을 분석하였다. 안구 이식편대숙주병의 발생 여부에 따라 안구 이식편대숙주병이 발생하지 않은 군과 발생한 군으로 나누고, 안구 이식편대숙주병이 발생한 군은 결막질환이 동반된 군과 건성안만 있는 군으로 나누어 각 군의 임상적 특징을 비교하였다. 두 군 간의 비교는 Mann-Whitney test, chi-square test, Fisher's exact test를 사용하였다. 그리고 안구 이식편대숙주병, 결막질환 및 건성안 각각의 발생과 관련된 위험인자를 time-dependent Cox regression으로 다변량 분석을 시행하였다. 마지막으로 Kaplan-Meier 생존분석을 이용하여 안구 이식편대숙주병이 발생하지 않은 군, 건성안만 발생한 군, 결막질환이 동반된 군으로 나누어 전체 생존율을 추정하여 각 군의 전체 생존율을 비교하였다. 모든 통계분석은 SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)과 R 3.0.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)을 이용하였으며, *p*-value의 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

동종 조혈모세포이식술을 시행 받고 안과를 방문한 환자는 99명으로 남자 56명, 여자 43명이었고, 동종 조혈모세포 이식술을 받은 평균나이는 41.41 ± 12.97 세(18-65세)였으며 평균 관찰기간은 521.55 ± 317.11 일(181-1423일)였다. 이식 원은 골수 2.02% (2/99명), 말초혈 97.98% (97/99명)이었다. 그중 2명은 과거 자가 말초혈액 조혈모세포이식술을 시행 받은 병력이 있었다. 대상 환자의 질환은 급성골수성백혈병 56명, 만성골수성백혈병 2명, 골수형성이상증후군 12명, 골수섬유화증 3명, 급성림프구성백혈병 16명, 비호지킨림

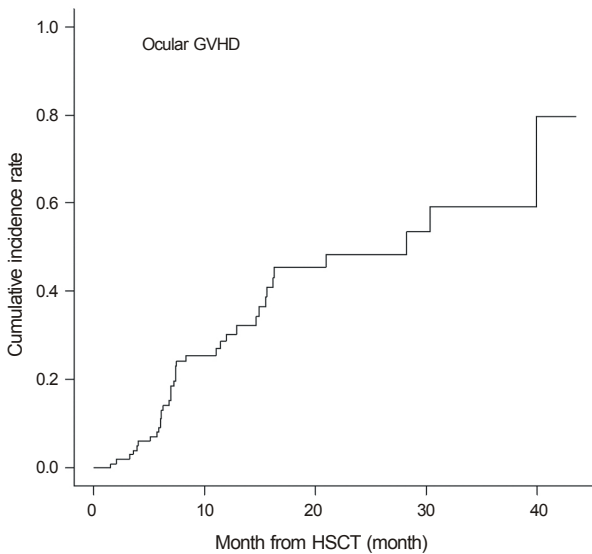


Figure 1. Cumulative incidence of ocular GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Probability of developing ocular GVHD was 48.33% at 2 years. GVHD = graft-versus-host disease; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation.

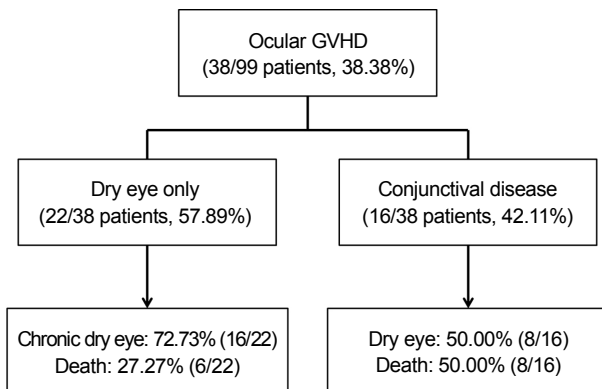


Figure 2. Categorization of subjects who developed ocular graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by clinical courses. GVHD = graft-versus-host disease.

프종 4명, 다발성골수종 1명, 재생불량성빈혈 5명이었다. 전체 대상자의 70.71% (70/99명)에서 안구를 제외한 타장기의 이식편대숙주병이 동반되었고, 피부 45명, 구강 36명, 소화기 14명, 간 37명, 그 외 폐 13명, 비노생식기계 7명, 신경계 1명의 분포를 보였다. 타장기 이식편대숙주병의 침범 범위는 1개의 장기만 침범한 경우가 27.14% (19/70명), 2개의 장기를 침범한 경우가 40.00% (28/70명), 3개 이상의 장기를 침범한 경우가 32.86% (23/70명)이었다. 각 장기 별로 이식편대숙주병이 있을 때 2개 이상의 안구 외 타장기 이식편대숙주병을 보인 비율은 피부 84.44% (38/45명), 구강 66.67% (24/36명), 소화기 92.86% (13/14명), 간 56.76% (21/37명), 기타 52.38% (11/21명)이었다.

이들 중에서 경과 관찰 기간 중 눈물점막개 삽입술 또는 눈물점 조각술을 5명 9안에서 시행하였고, 6명은 양안 백내장 수술을 시행 받았다. 2명 2안에서는 바이러스와 연관된 망막염 또는 급성망막괴사가 있었고, 이로 인한 합병증으로 2안 모두에서 유리체절제술이 시행되었다. 1명에서는 중증의 안구 이식편대숙주병으로 양안에 양막이식술이 시행되었다. 전체 관찰기간 동안 38.38% (38/99명)에서 안구 이식편대숙주병이 발생하였고, 이는 조혈모세포이식 후 평균 314.63 ± 244.62 일(46-1197일) 후에 발생하였다. Kaplan-Meier 생존 분석을 이용한 2년 누적발생률은 48.33%이었다(Fig. 1). 안구 이식편대숙주병이 발생한 시기는 급성이 31.58% (12/38명), 만성이 68.42% (26/38명)이었다.

안구 이식편대숙주병 환자 모두(38/38명)에서 타장기 이식편대숙주병이 동반되었다. 안구 및 타장기 이식편대숙주병의 진단 시기를 알 수 있는 환자 38명 중 5.26% (2/38명)는 안구 이식편대숙주병이 타장기 이식편대숙주병보다 84.50 ± 95.46 일(17-152일) 먼저 진단되었고, 7.89% (3/38명)는 동시에 진단받았으며, 87.84% (33/38명)는 안구 이식편대숙주병이 타장기 이식편대숙주병보다 평균 152.24 ± 205.22 일(2-775일) 이후에 진단되었다.

안구 이식편대숙주병이 발생한 군에서 진단 당시 57.89% (22/38명)는 건성안 소견만을 보였고, 나머지 42.11% (16/38명)는 결막질환이 동반되었다. 건성안만을 보인 22명은 경과관찰기간 동안 27.27% (6/22명)가 사망하였고, 나머지 72.73% (16/22명)는 지속적인 건성안 소견을 보였다. 결막질환을 동반한 16명 중 경과관찰기간 동안 50.00% (8/16명)가 사망하였으며 나머지 50.00% (8/16명)는 결막질환은 호전되었으나 건성안이 남았다(Fig. 2).

Table 1은 안구 이식편대숙주병의 발생 유무에 따른 환자군의 임상적 특징을 비교한 표로, 안구 이식편대숙주병이 발생한 군에서 타장기 이식편대숙주병의 발생률이 높았고(52.46% vs 100.00%, $p<0.001$) 침범한 장기의 수도 더 많

Table 1. Characteristics of 99 subjects who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

	Without ocular GVHD (n = 61)	With ocular GVHD (n = 38)	p-value
Sex (n) (M/F, % of male)	30/31 (49.18)	26/12 (68.42)	0.060 [‡]
Age (years) (range)	41.40 ± 12.83, 18-64	41.42 ± 13.36, 18-65	0.905 [§]
Diagnosis* (n, %)			
Myeloid hematologic malignancy	40 (65.57)	33 (86.85)	0.030 [¶]
Lymphoid hematologic malignancy	17 (27.87)	3 (7.89)	
Others	4 (6.56)	2 (5.26)	
Conditioning regimens (n, %)			0.144 [‡]
With TBI [†]	30 (49.18)	13 (34.21)	
Without TBI	31 (50.82)	25 (65.79)	
Extraocular GVHD (n, %)	32 (52.46)	38 (100.00)	<0.001 [‡]
Onset of extraocular GVHD (acute/chronic, % of acute onset)	17/15 (53.13)	12/26 (31.58)	0.068 [‡]
Number of involved organ (%)			0.016 [‡]
1	14 (43.75)	5 (13.16)	
2	10 (31.25)	18 (47.37)	
≥3	8 (25.00)	15 (39.47)	
Site of involved organ (n, %)			
Skin	19 (59.38)	26 (68.42)	0.431 [‡]
Mouth	12 (37.50)	24 (63.16)	0.032 [‡]
GI tract	6 (18.75)	8 (21.05)	0.810 [‡]
Liver	14 (43.75)	23 (60.53)	0.161 [‡]
Others	11 (34.38)	10 (26.32)	0.464 [‡]

Values are presented as mean ± SD.

TBI = total body irradiation; GVHD = graft-versus-host disease; GI = gastrointestinal.

*The numbers of patients were 56 for acute myeloid leukemia, 2 for chronic myeloid leukemia, 12 for myelodysplastic syndrome, 3 for myelofibrosis, 16 for acute lymphoblastic leukemia, 4 for Non-Hodgkin's lymphoma, 1 for multiple myeloma, and 5 for aplastic anemia; [†]Total dose was 999cGy (333cGy for 3 days); [‡]Chi-square test; [§]Mann-Whitney U-test; [¶]Fisher's exact test.

았다($p=0.016$). 또한 안구 이식편대숙주병이 발생한 군에서 발생하지 않은 군에 비해 구강 이식편대숙주병이 더 많이 동반되었다(37.50% vs 63.16%, $p=0.032$). 그러나 성별, 조혈모세포이식을 받은 나이, 전신방사선치료 여부, 타장기 이식편대숙주병의 발생 시기, 그리고 구강을 제외한 피부, 소화기, 간의 이식편대숙주병의 발생에서는 두 군 간에 유의한 차이가 보이지 않았다($p>0.05$). 안구 이식편대숙주병이 발생한 군을 결막질환이 동반된 군과 건성안만 있는 군으로 다시 나누어 분석한 결과, 여기에서는 두 군 간의 성별, 조혈모세포이식을 받은 나이, 안구 이식편대숙주병의 발생시기, 타장기 이식편대숙주병의 발생 여부와 시기, 침범 개수 및 침범 장기 각각에서 모두 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다($p>0.05$).

Time-dependent Cox regression을 이용하여 안구 이식편대숙주병의 발생, 그리고 그중 결막질환과 건성안 각각의 발생과 연관된 위험인자 분석을 시행하였다. 성별, 나이, 전신방사선 치료유무 및 타장기 이식편대숙주병의 발생 여부, 침범 장기의 수, 침범 장기의 종류를 공변량으로 하여 다변량 분석을 시행하였다. 분석 자료의 특성상 타장기 이식편

대숙주병의 발생 여부, 침범 장기의 수, 침범 장기의 종류는 동시에 분석할 수 없어 세 가지 중 각각을 포함시킨 다변량 분석을 시행하였다. Table 2는 침범장기의 종류를 공변량으로 지정하여 시행한 다변량 분석을 나타낸 표이다.

이식 전처치로 전신방사선 치료를 받은 경우 세 가지의 다변량 분석에서 모두 유의하게 안구 이식편대숙주병의 발생률이 더 낮았다(HR 0.42, 95% CI 0.21-0.84, $p=0.015$, HR 0.44, 95% CI 0.21-0.89, $p=0.023$, HR 0.29, 95% CI 0.13-0.65, $p=0.002$). 여성인 경우, 세 가지의 다변량 분석에서 안구 이식편대숙주병의 발생률이 남성보다 낮았으며 침범 장기의 종류를 포함한 분석에서는 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(HR 0.40, 95% CI 0.18-0.87, $p=0.021$). 그리고 타장기 이식편대숙주병이 발생한 군(HR 35.76, 95% CI 8.27-154.67, $p<0.001$), 타장기 이식편대숙주병의 침범 개수가 많은 군(HR 3.07, 95% CI 2.24-4.22, $p<0.001$)은 각각을 포함한 다변량 분석에서 유의하게 안구 이식편대숙주병의 발생률이 높았다. 침범 장기의 종류를 포함한 다변량 분석에서는 피부(HR 2.31, 95% CI 1.09-4.89, $p=0.029$), 구강(HR 8.16, 95% CI 3.20-20.82, $p<0.001$), 소화기 이식편대

Table 2. Risk factors of ocular graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Risk factors	Hazard ratio (95% confidence interval), <i>p</i> -value*		
	Ocular GVHD	Dry eye only	Conjunctival disease
Female gender	0.40 (0.18-0.87) 0.021	0.26 (0.09-0.80) 0.019	0.67 (0.22-2.03) 0.474
Age	1.00 (0.98-1.03) 0.667	1.01 (0.98-1.05) 0.505	1.00 (0.96-1.04) 0.996
Conditioning regimens with TBI	0.29 (0.13-0.65) 0.002	0.34 (0.12-0.97) 0.044	0.22 (0.06-0.81) 0.023
Site of involved organ with extraocular GVHD			
Skin	2.31 (1.09-4.89) 0.029	2.58 (0.96-6.91) 0.060	2.21 (0.69-7.14) 0.184
Mouth	8.16 (3.20-20.82) <0.001	11.64 (3.10-43.74) <0.001	4.93 (1.35-18.07) 0.016
GI tract	5.00 (1.79-13.92) 0.002	3.43 (0.64-18.48) 0.151	7.35 (1.94-27.79) 0.003
Liver	1.58 (0.66-3.77) 0.304	1.30 (0.40-4.20) 0.663	1.84 (0.51-6.70) 0.356
Others	0.90 (0.40-2.02) 0.799	0.88 (0.30-2.60) 0.820	0.90 (0.26-3.09) 0.861

TBI = total body irradiation; GVHD = graft-versus-host disease; GI = gastrointestinal.

*Time-dependent Cox regression with multivariate analysis using gender, age, TBI, and site of involved organ with extraocular GVHD as covariates.

숙주병(HR 5.00, 95% CI 1.79-13.92, $p=0.002$)이 동반된 군에서 그렇지 않은 군보다 안구 이식편대숙주병의 발생률이 더 높았다.

건성안만 있는 경우와 결막질환이 동반된 경우 각각에 대한 위험인자 분석에서도 이식 전처치로 방사선 치료를 받은 것은 건성안(HR 0.34, 95% CI 0.12-0.97, $p=0.044$)과 결막질환(HR 0.22, 95% CI 0.06-0.81, $p=0.023$) 각각의 발생률을 유의하게 낮추는 요인이었으며, 여성에서는 건성안의 발생률이 유의하게 낮았으나(HR 0.26, 95% CI 0.09-0.80, $p=0.019$), 결막질환에 대해서는 유의한 차이가 없었다(HR 0.67, 95% CI 0.22-2.03, $p=0.474$). 타장기 이식편대숙주병의 침범 장기에 따라서는 구강 이식편대숙주병이 발생한 군에서 건성안의 발생률이 증가하였고(HR 11.64, 95% CI 3.10-43.74, $p=0.0003$), 구강 이식편대숙주병(HR 4.93, 95% CI 1.35-18.07, $p=0.02$), 소화기 이식편대숙주병(HR 7.35, 95% CI 1.94-27.79, $p=0.003$)이 동반한 군에서 결막질환의 발생률이 증가하였다.

경과 관찰 기간 중 전체 대상자의 32.32% (32/99명)가 동종 조혈모세포이식술 후 평균 397.34 ± 173.70 일(192-819일) 뒤에 사망하였다. 세부적으로 살펴보면, 안구 이식편대숙주병이 발생하지 않은 군의 29.51% (18/61명), 건성안만 발생한 군의 27.27% (6/22명), 결막질환이 동반된 군의 50.00% (8/16명)가 사망하였다. 사망 원인은 감염과 관련된 폐혈성 쇼크 40.63% (13/32명), 이식편대숙주병 31.25% (10/32명), 기회감염으로 인한 폐렴 25.00% (8/32명) 다발성 장기 출혈 3.12% (1/32명)의 분포를 보였다. 대상군을 총 경과 관찰 기

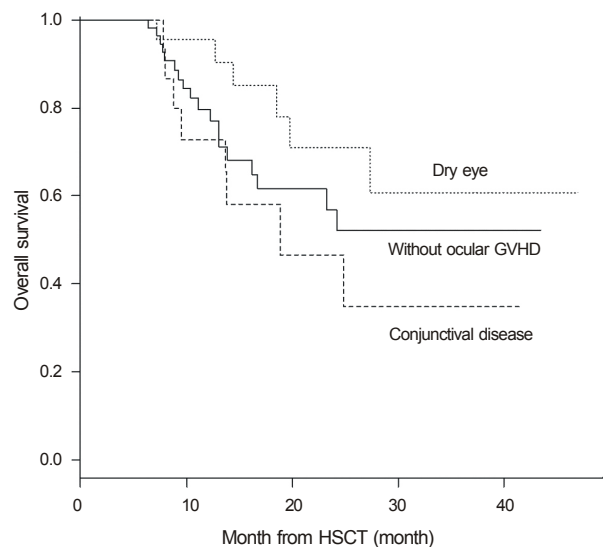


Figure 3. Kaplan-Meier survival curves of 3 groups according to the manifestation of ocular GVHD in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Survival rates of groups of patients without ocular GVHD, with dry eye only, and with conjunctival disease are 79.8%, 95.5%, and 72.7% at 1 year, 56.9%, 70.9%, and 46.5% at 2 years, and 52.2%, 60.8%, and 34.9% at 3 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, respectively (log rank test, $p = 0.208$). GVHD = graft-versus-host disease; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation.

간 중 안구 이식편대숙주병이 발생하지 않은 군과 안구 이식편대숙주병이 발생한 군으로 나누고, 안구 이식편대숙주병

이 발생한 군에서는 진단 당시 건성안만 있는 군과 결막질환이 동반된 군으로 다시 나누어 Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하여 1년, 2년, 3년 각각의 생존율을 분석하였다(Fig. 3). 각 시점의 생존율은 안구 이식편대숙주병이 없는 군, 건성안만 있는 군, 결막질환이 동반된 군에서 각각 1년 79.8%, 95.5%, 72.7%, 2년 56.9%, 70.9%, 46.5%, 3년 52.2%, 60.8%, 34.9%로 모두 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다(log rank test, $p=0.208$).

고 찰

최근 이식편대숙주병과 이식편의 거부반응을 극복할 수 있는 면역억제제의 개발, 저강도 전치치(reduced intensity conditioning regimen), 면역저하로 발생할 기회감염을 치료할 수 있는 항생제와 항진균제, 항바이러스제의 사용으로 동종 조혈모세포이식의 성공률이 향상되었다. 특히 말초혈액 조혈모세포의 채취와 보관이 가능해지면서 동종 조혈모세포이식 후 장기 생존자들이 늘어났고 이와 더불어 만성 이식편대숙주병과 관련된 합병증의 발생도 늘어났다. 만성 이식편대숙주병의 발생이 많아지고 유병기간도 길어짐으로써, 안과적 합병증 역시 그 중요성이 강조되었다.^{4,7} 이에 대해 본 연구는 국내에서 시행된 동종 조혈모세포이식 후 발생할 수 있는 안구 이식편대숙주병의 임상 양상과 이와 연관된 위험인자에 대하여 분석하고, 안구 이식편대숙주병의 양상에 따른 특징과 생존율에 대해서 알아보고자 하였다.

Pak et al²¹은 국내에서 동종 골수이식술을 받은 후 발생한 안구 합병증에 대해 보고하였고, 이에 의하면 이식편대숙주병이 59% (16/27명), 건성안이 52% (14/27명)에서 발생하였다. 그리고 건성안은 안구 이식편대숙주병이 발생한 군에서 68% (11/16명), 안구 이식편대숙주병이 발생하지 않은 군에서 27% (3/11명)로 안구 이식편대숙주병이 발생한 군에서 더 높은 발생률을 보였다. 외국 문헌에서는 Tabbara et al⁸이 동종 조혈모세포이식환자 중 13% (80/620명)에서 안구 합병증이 발생하였다고 보고하였다. 이들은 안구 합병증을 전신 이식편대숙주병의 발병여부와 상관없이 동종 조혈모세포이식 후에 진단된 안과적 질환을 모두 포함하여 정의하였고, 전신 이식편대숙주병 없이 단독으로 발생한 건성안이 37.5% (30/80명)으로 가장 높은 비율을 차지하였다고 보고하였다. Westeneng et al⁷이 동종 조혈모세포 이식환자들을 대상으로 이식 후 3개월, 12개월, 24개월에 안구 이식편대숙주병의 발생률을 조사한 결과, 경과 관찰 기간 중 동종 조혈모세포이식을 받은 환자의 54% (54/101명)에서 안구 이식편대숙주병이 발생하였고, 이외에 건성안 42%, 결막염 28%, 안검염 26%, 포도막염 4%의 분포를 보

였다. 이와 같이 국내외의 문헌을 고찰해 보면 결막질환과 건성안이 안구 이식편대숙주병 중 가장 많은 비율을 차지하고 있음을 확인할 수 있지만, 그 발생률은 문헌마다 차이가 있었다. 이는 각 연구마다 이식편대숙주병의 정의, 대상 집단, 경과 관찰 기간 등에서 차이가 있었기 때문으로 생각한다.

본 연구는 결막질환과 건성안만을 안구 이식편대숙주병으로 정의하고 그 발생률을 분석한 결과 38.38% (38/99명)에서 안구 이식편대숙주병이 발생하였고, 2년 누적 발생률은 48.33%로 추정되었다. 이는 Pak et al²¹의 59%와 Westeneng et al⁷의 54%에 비하여 낮고, Tabbara et al⁸의 13%에 비하여 높았다. Jacobs et al²⁰은 주관적 증상, Schirmer test, TBUT, 세극등현미경 검사로 진단된 건성안 또는 결막질환을 안구 이식편대숙주병으로 진단하여 분석하였는데, 이는 안구 이식편대숙주병을 건성안과 결막질환에 국한하였다는 점에서 본 연구와 유사하였다. Jacobs et al²⁰은 동종 조혈모세포이식을 받은 환자의 38% (60/172명)에서 안구 이식편대숙주병이 발생하였고, 2년 누적 발생률은 35%였음을 보고하였다. 본 연구에서는 이와 비교하여 누적발생률에서 더 높은 발생률을 보였는데, 이는 본 연구가 후향적 연구로서 Schirmer test, TBUT 등의 객관적 검사를 시행하지 못한 경우에도 세극등 현미경 검사와 주관적 증세가 있으면 대상자로 선정되어 Jacobs et al²⁰의 연구와 비교하여 그 진단 범위가 더 넓었던 점이 영향을 주었을 가능성이 있다.

저자들은 건성안과 결막질환을 Jabs et al²²이 사용하였던 결막질환의 기준을 이용하여 구분하였는데, 본 연구가 앞서 언급한 대로 후향적 연구이고 Schirmer test, TBUT 등의 검사가 시행되지 않은 경우가 많아 주된 소견이 결막충혈인 경우 결막질환과 건성안을 구분하는 것이 어려울 가능성이 있었다. 하지만 결막질환의 경우 경과관찰 기간 중 장액혈액성 결막부종 혹은 거짓막결막염이 동반되었으며 만성적으로 진행되면 결막의 섬유혈관성 변화 및 반흔을 보였고, 건성안의 경우는 각결막의 염색이 보였으며 결막충혈이 동반된 경우에도 장액혈액성 결막부종이나 거짓막결막염의 소견은 보이지 않아 경과관찰 기간 중 주로 결막충혈만을 나타낸 환자는 없었다. 그리고 경과관찰 기간 중 결막질환과 건성안이 모두 나타난 경우 먼저 발생한 질환을 진단명으로 정하여 결막질환이 발생한 환자와 건성안만을 보인 환자를 구분하였다.

본 연구에서 안구 이식편대숙주병의 발생 시기는 100일을 기준으로 했을 때 급성 31.58% (12/38명), 만성 68.42% (26/38명)으로 만성기에 발생한 경우가 더 많았다. 또한 결막질환이 동반된 군은 급성 18.75% (3/16명), 만성 81.25% (13/16명), 건성안만 있는 군은 급성 40.91% (9/22명), 만성

50.09% (13/22명)의 분포를 보였다. 즉 동종 조혈모세포이식 후 발생한 안구 이식편대숙주병은 그 종류에 상관 없이 상당수가 만성기에 발생함을 확인할 수 있었다. 또한 안구 이식편대숙주병이 발생한 환자의 100% (38/38명)에서 타장기 이식편대숙주병이 동반되었고, 87.84% (33/38명)에서 타장기 이식편대숙주병을 먼저 진단받고 평균 152.24일 이후에 안구 이식편대숙주병을 진단 받았다. 이로 미루어 보아 동종 조혈모세포이식 후 만성기까지 지속적인 안과적 검진이 필요하고, 특히 타장기 이식편대숙주병이 발생한 경우는 더욱 철저한 검사가 필요할 것으로 생각한다.

또한 안구 이식편대숙주병의 발생은 전신 타장기 이식편대숙주병의 발생 여부와 침범 정도에 따라서 증가함을 확인할 수 있었다. 안구 이식편대숙주병이 발생하지 않은 군과 발생한 군을 비교한 결과에서, 안구 이식편대숙주병이 발생한 군이 타장기 이식편대숙주병의 발생이 더 많으며 침범 개수도 더 많았다. 세부적으로는 안구 이식편대숙주병이 발생한 군에서 구강 이식편대숙주병이 발생하는 비율이 상대적으로 높았다. 안구 이식편대숙주병이 발생한 군을 건성안만 있는 군과 결막질환이 동반된 군으로 나누어 각각을 다시 비교한 결과에서는 두 군 사이에 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다.

과거 문헌들에 의하면, 안구 이식편대숙주병의 발생과 관련된 위험인자로 급성 피부 및 구강 이식편대숙주병, 만성 전신 이식편대숙주병, 여성 공여자(donor)가 남성 수여자(recipient)에게 조혈모세포를 제공한 경우, 20세 이상의 나이, 이식 전 방사선 치료의 유무, 이식편대숙주병 예방을 위한 methotrexate의 사용 등이 보고된 바 있다.^{7,15-20,24,25} 본 연구에서는 이식 전처치로 전신방사선 치료를 받은 사람과 여성에서 이식편대숙주병의 발생률이 더 낮은 것을 확인할 수 있었고, 타장기 이식편대숙주병이 발생한 환자와 침범 개수가 많은 환자에서는 안구 이식편대숙주병의 발생률이 높았다. 침범 장기별로는 피부, 구강, 소화기 이식편대숙주병이 안구 이식편대숙주병의 발생률을 증가시키는 위험인자로 나타났다. 타장기 전신 이식편대숙주병 발생이 동반되거나 피부, 구강 이식편대숙주병이 동반된 경우 안구 이식편대숙주병 발생의 위험도가 높아진다는 점은 과거 문헌과 비슷한 결과를 보였다. 이번 연구에서는 공여자에 대한 분석은 이루어지지 않았지만 여성 수여자에서 남성 수여자보다 위험도가 낮은 것도 이전 연구들과 유사하였다.

그러나 소화기 이식편대숙주병과 안구 이식편대숙주병의 관련성은 지금까지 보고된 바 없었는데, 본 연구에서 소화기 이식편대숙주병과 안구 이식편대숙주병 발생의 연관성에 대해서는 정확한 기전을 알기 어렵다. 하지만 소화기 이식편대숙주병을 진단받은 환자의 92%에서 2개 이상의

전신 이식편대숙주병이 발생하였던 점을 미루어 볼 때 소화기를 침범한 환자의 경우 이미 다른 장기의 이식편대숙주병이 동반된 경우가 많았고, 타장기 이식편대숙주병의 침범 개수가 많을수록 안구 이식편대숙주병의 발생이 많아졌기 때문에 결국은 소화기 이식편대숙주병의 발생이 안구 이식편대숙주병의 발생률을 높이는 위험인자로 분석되었을 가능성이 있을 것으로 생각한다.

또한 본 연구에서는 안구 이식편대숙주병의 양상을 건성안만 있는 군과 결막질환이 동반된 군으로 나누어 추가적으로 위험인자 분석을 시행하였다. 침범 장기의 종류를 포함한 분석에서 건성안의 발생은 구강 이식편대숙주병, 결막질환의 발생은 구강 및 소화기 이식편대숙주병의 발생과 연관이 있음을 확인할 수 있었다.

안구 이식편대숙주병과 생존율에 대한 연구 중 Jacobs et al²⁰은 안구 이식편대숙주병이 발생한 군이 발생하지 않은 군에 비해 낮은 생존율을 보이고 소화기 이식편대숙주병이 발생한 경우 더 낮은 생존율을 보임을 보고하였다. 또한 Jabs et al²²은 동종 조혈모세포이식 후 결막질환이 동반된 환자군이 결막질환이 동반되지 않은 군과 비교하여 낮은 생존율을 보이고, 중증의 타장기 GVHD와도 연관된다고 하였다. 또 안구 GVHD로 인해 발생하는 거짓막결막염은 급성 GVHD 환자의 12-17%에 해당하며, 이는 나쁜 예후 인자로 보고된 바 있다.^{10,22,26,27}

본 연구에서는 안구 이식편대숙주병이 발생하지 않은 군, 건성안만 있는 군, 결막질환이 동반된 군으로 나누어 각각의 생존율을 비교하였고, 그 결과 통계적으로 유의하지는 않았으나 결막질환이 동반된 군에서 안구 이식편대숙주병이 발생하지 않은 군 및 건성안만 발생한 군과 비교하여 낮은 생존율을 보였다. 그리고 위험인자 분석에서 결막질환의 발생이 소화기 이식편대숙주병과 유의한 연관이 있었던 것으로 볼 때, 이는 기존의 연구와 유사한 결과라 할 수 있다. 결막질환의 발생은 이식편대숙주병 환자의 전체 생존율에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각하지만 이 결과만으로 결막질환이 동반될수록 생존율이 낮아진다고 단정지을 수는 없으며, 결막질환과 소화기 이식편대숙주병 발생의 연관성에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

현재까지 안구 이식편대숙주병에 대해서 해외에서는 다양한 보고가 있었지만, 국내 보고는 절대적으로 부족하였다. 본 연구는 비교적 많은 수의 국내 환자를 대상으로 안구 이식편대숙주병의 임상 양상 및 위험 인자에 대해서 분석한 최초의 연구라는 점에서 의의가 있다고 하겠다. 특히 본 연구에서는 기존의 연구들과 다르게 소화기 침범이 안구 이식편대숙주병의 발생률을 증가시키는 위험인자로 분

석되었다. 하지만 이 연구는 후향적으로 의무기록을 분석한 것으로 안구 이식편대숙주병의 진단, 타장기 이식편대숙주병의 발생 시기 및 정도를 의무기록에 의존한 한계점이 있었다. 추후 다기관 연구 등 많은 수의 환자를 대상으로 한 전향적 연구를 통하여 좀 더 정확한 위험인자 분석이 필요할 것으로 생각한다.

본 연구에서는 동종 조혈모세포이식술 후 70.71%의 환자에서 안구를 제외한 타장기의 이식편대숙주병이 발생하였고 38.38%에서 안구 이식편대숙주병이 발생하였으며, 절반 이상에서 만성기에 발생하였다. 또한 타장기 이식편대숙주병 중 피부, 구강, 소화기를 침범한 경우 안구 이식편대숙주병 발생이 증가하였으므로, 이러한 경우에는 더욱 철저한 안과적 검진이 요구된다.

REFERENCES

- Lennard AL, Jackson GH. Stem cell transplantation. *BMJ* 2000; 321:433-7.
- Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:1161-7.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11: 945-56.
- Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009;373:1550-61.
- Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1125-30.
- Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea* 2003;22:S19-27.
- Westeneng AC, Hettinga Y, Lokhorst H, et al. Ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Cornea* 2010;29:758-63.
- Tabbara KF, Al-Ghamdi A, Al-Mohareb F, et al. Ocular findings after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ophthalmology* 2009;116:1624-9.
- Kim SK. Update on ocular graft versus host disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:344-8.
- Bray LC, Carey PJ, Proctor SJ, et al. Ocular complications of bone marrow transplantation. *Br J Ophthalmol* 1991;75:611-4.
- Anderson NG, Regillo C. Ocular manifestations of graft versus host disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:503-7.
- Hessen M, Akpek EK. Ocular graft-versus-host disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:540-7.
- Franklin RM, Kenyon KR, Tutschka PJ, et al. Ocular manifestations of graft-vs-host disease. *Ophthalmology* 1983;90:4-13.
- Mencucci R, Rossi Ferrini C, Bosi A, et al. Ophthalmological aspects in allogeneic bone marrow transplantation: Sjögren-like syndrome in graft-versus-host disease. *Eur J Ophthalmol* 1997;7:13-8.
- Kamoi M, Ogawa Y, Uchino M, et al. Donor-recipient gender difference affects severity of dry eye after hematopoietic stem cell transplantation. *Eye (Lond)* 2011;25:860-5.
- Miklos DB, Kim HT, Miller KH, et al. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood* 2005;105:2973-8.
- Ochs LA, Miller WJ, Filipovich AH, et al. Predictive factors for chronic graft-versus-host disease after histocompatible sibling donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:455-60.
- Remberger M, Kumlien G, Aschan J, et al. Risk factors for moderate-to-severe chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:674-82.
- Kondo M, Kojima S, Horibe K, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:727-30.
- Jacobs R, Tran U, Chen H, et al. Prevalence and risk factors associated with development of ocular GVHD defined by NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1470-3.
- Pak KH, Myong YW, Rhee SW. A clinical evaluation of ocular manifestation in bone marrow transplanted patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 1991;32:294-9.
- Jabs DA, Wingard J, Green WR, et al. The eye in bone marrow transplantation. III. Conjunctival graft-vs-host disease. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1343-8.
- Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006; 25:900-7.
- Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102:756-62.
- Levine JE, Uberti JP, Ayash L, et al. Lowered-intensity preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation delays acute graft-versus-host disease but does not improve outcome for advanced hematologic malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:189-97.
- Hirst LW, Jabs DA, Tutschka PJ, et al. The eye in bone marrow transplantation. I. Clinical study. *Arch Ophthalmol* 1983;101:580-4.
- Janin A, Facon T, Castier P, et al. Pseudomembranous conjunctivitis following bone marrow transplantation: immunopathological and ultrastructural study of one case. *Hum Pathol* 1996; 27:307-9.

= 국문초록 =

동종 조혈모세포이식 후 발생한 안구 이식편대숙주병의 임상 양상과 위험인자에 대한 분석

목적: 동종 조혈모세포이식을 받은 환자에서 안구 이식편대숙주병(GVHD)의 발생과 임상 양상, 위험인자 및 생존율에 대해 분석하였다.
대상과 방법: 동종 조혈모세포이식을 받고 안과에 방문한 환자 99명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 세극등현미경 검사로 안구 GVHD의 발생 여부를 살펴보고, 그에 따른 각 군의 임상적 특징과 생존율을 비교하였다. 그리고 안구 GVHD의 발생과 관련 있는 위험인자에 대하여 분석하였다.

결과: 99명 중 38명(38.38%)에서 동종 조혈모세포이식 후 평균 315일 후에 안구 GVHD가 발생하였다. 안구 GVHD로 진단된 38명 중 22명(57.88%)은 건성안만을 보였고, 16명(42.11%)은 결막질환이 동반되었다. 위험인자 분석에서 타장기 GVHD의 발생 여부 (hazard ratio (HR) 35.76, $p<0.001$)와, 침범 개수(HR 3.07, $p<0.001$)에 따라, 특히 피부(HR 2.31, $p=0.029$), 구강(HR 8.16, $p<0.001$), 소화기(HR 5.00, $p=0.002$)를 침범한 경우 안구 GVHD의 발생률이 높았다. 경과관찰 기간 중 결막질환이 있는 군이 안구 GVHD가 없는 군 및 건성안 군과 비교하여 생존율이 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(log rank test, $p=0.208$).

결론: 동종 조혈모세포이식 후 안구 GVHD는 빈번히 발생하고 상당수가 만성기에 발생하였다. 또한 타장기 GVHD의 발생과 그 개수, 특히 피부, 구강, 소화기의 침범은 안구 GVHD의 발생에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각한다.

〈대한안과학회지 2014;55(7):969-977〉
