

동종 조혈모세포이식술 후 안구건조증의 임상증상 및 징후

Clinical Symptoms and Signs of Dry Eye Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

백진욱 · 하민지 · 이로운 · 유영식 · 김현승 · 나경선

Jin Uk Beak, MD, Min Ji Ha, MD, Rowoon Yi, MD, Young Sik Yoo, MD, PhD, Hyun Seung Kim, MD, PhD, Kyung-Sun Na, MD, PhD

가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 안과학교실

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

Purpose: To identify the symptoms and signs of patients with dry eye disease (DED) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and analyze the correlations between these signs and symptoms.

Methods: We performed a retrospective study in 96 eyes of HSCT recipients with DED. Visual acuity, intraocular pressure, Schirmer test 1 (with anesthesia), tear osmolarity, tear break-up time, Ocular staining score (OSS, Oxford), and Ocular staining disease index (OSDI) were examined before and 1, 2, and 4 months after HSCT.

Results: A significant positive correlation was noted between changes in OSS and changes in OSDI. No ocular parameters showed significant correlations with Schirmer test values. Men more frequently described alleviation of symptoms greater than their objective results compared to women.

Conclusions: Subjective symptoms alone may be insufficient when diagnosing ocular graft-versus-host disease. We recommend regular ophthalmologic examination after allo-HSCT. In addition, a baseline ocular profile of tear dynamics and ocular surface parameters should be conducted before allo-HSCT.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(12):1148-1154

Keywords: Dry eye syndromes, Graft vs host disease, Hematopoietic stem cell transplantation

동종 조혈모세포 이식(hematopoietic stem cell transplantation)은 혈액종양환자의 치료를 위해 시행되는 중요한 치료법의 하나이다.¹ 그러나 동종 조혈모세포 이식을 받은 환자들은 이식 후 이식편대숙주질환(graft-vs-host-disease)으로 여러 합병증을 겪으며, 심하면 사망에 이르기기도

한다.² 이식편대숙주질환은 여러 가지 요인에 의해 영향을 받는데, 공여 조직의 출처, 나이, 공여자와 수여자 성별이 다른 경우, 기저질환 및 조직 적합성 저하 등에 따라 다양하게 나타날 수 있다.³ 이식편대숙주질환의 면역학적 주요 공격 대상은 피부, 위장관, 간, 폐, 구강 점막 및 눈이다.

이 중 안구건조증은 동종 조혈모세포 이식 후 만성 안구 이식편대숙주질환환자들이 가장 흔하게 호소하는 불편함 중 하나이다. 안구건조증은 동종 조혈모세포 이식환자들의 삶의 질을 크게 떨어뜨리며, 만성 이식편대숙주질환의 진단을 위한 특징적인 징후로 보고되고 있다.⁴ 그러나 안구 이식편대숙주질환환자들이 호소하는 주관적인 증상은 환자들에 따라 다양하게 나타나며, 객관적인 징후와 환자들이 호소하는 증상과의 상관관계도 잘 알려져 있지 않다.⁵

■ Received: 2019. 4. 18. ■ Revised: 2019. 5. 16.

■ Accepted: 2019. 12. 6.

■ Address reprint requests to **Kyung-Sun Na, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Yeouido St. Mary's Hospital,
#10 63-ro, Yeoundeungpo-gu, Seoul 07345, Korea
Tel: 82-2-3779-1052, Fax: 82-2-761-6869
E-mail: drna@catholic.ac.kr

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

© 2019 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.

흔히 안구건조증 확인을 위해 쉬르머검사를 하기도 하는데, 이 검사만으로는 환자들을 안구건조증 및 안구 이식편대속주질환이라고 확진할 수 없다.⁶ 그러므로 저자들은 이번 연구에서 동종조혈모세포 이식 전후 환자의 안구건조증 증상 및 징후 지표들 사이의 연관성 분석을 통하여 안구 이식편대속주질환 환자들의 특성을 파악하고, 안구건조증 지표들 사이의 상관관계를 제시하고자 하였다.

대상과 방법

본원에서는 2013년 9월부터 2014년 8월까지 동종 조혈모세포 이식을 받기 전에 안구건조증이 있는 96명의 환자들을 대상으로 후향적으로 분석하였다. 각 환자들의 양안 안구염색점수(Ocular Staining Score [OSS], Oxford) 수치를 측정하였고, 그 중 안구염색점수가 높은 눈을 선택하였다. 모든 환자는 시력, 안압, 쉬르머검사 1 (마취제 점안 후 시행), 눈물 삼투압, 눈물막파괴시간, 안구염색점수(OSS, Oxford)검사를 이식 전과 이식 후, 1개월, 2개월, 4개월째에 시행하였다. 동시에 안구 표면 질환 지수(Ocular Surface Disease Index, OSDI)⁷를 기록하여, 안구건조증의 주관적인 증상의 정도를 조사하였다. 안구건조증을 진단 받은 환자들의 경우 인공눈물 및 자가 혈청 안약을 하루에 다섯 번 이상 점안할 수 있도록 하였다. 이번 연구에서 이전의 결막염이나 마이봄샘기능장애가 동반된 각막 질환의 병력이 있는 환자, 안구 감염, 수술적 또는 자발적 눈물점 폐쇄, 콘택트렌즈 사용, 눈 깜빡임 장애, 녹내장 약물 사용, 굴절수술을 포함한 안구 수술력 및 전신성 염증 질환이 환자는 대상에서 제외하였다.

쉬르머검사는 0.5% proparacaine 점안약(Alcaine[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA)으로 마취 후, 5분동안 하부 결막낭에 표준 스트립(Alcon)을 위치시켜 시행하였다. 눈물 삼투압⁸은 TearLab Osmolarity System 휴대용 장치(TearLab Corp., San Diego, CA, USA)를 이용하여 눈의 하외측 눈물 띠로부터 50 nL의 눈물 샘플을 얻은 뒤에 전기 임피던스(Impedance)를 분석하였다. 눈물막파괴시간은 형광검사지를 하안검 결막낭에 접촉시킨 후 피검자가 수 초간 몇 번 눈을 깜빡이게 한 후, 염색된 눈물막 층에서 형광 색소 염색의 결손이 관찰될 때까지 시간을 3회 측정하여 그 평균값을 초로 측정하였다. 각막염색검사는 Oxford Staining Score⁹를 이용하여 평가하였다. 환자들이 호소하는 주관적인 증상은 안구표면질환지수(OSDI) 점수를 사용하여 각 질문마다 0에서 4까지의 수치 척도로 등급을 매겼다(0, 전혀 없음; 1, 가끔씩; 2, 절반 가량; 3, 대부분의 시간; 4, 매번). 또한 각 항목별로 더하여 0점부터 100점까지 나타내도록

하였다. 안구건조증의 진단은 2007년도에 Dry Eye Workshop에서 발표한 자료에 기반하여 이루어졌다.¹⁰

이식 전과 후에 검사한 안구 지표들에 따른 변화량은 각 검사들의 이식 전 시행한 검사값에서 이식 후 4개월째에 시행한 검사값을 뺀 값으로 계산하였다. 안구 이식편대속주 반응의 진단은 안과 전문의(K.S.N.)가 직접 2005년 National Institute of Health (NIH)의 정의에 따라 이식 후 100일 이후에 쉬르머검사가 5분동안 5 mm 이하인 경우 혹은 건조각결막염이 동반된 환자의 쉬르머검사가 5분동안 평균치가 6-10 mm인 경우에 해당하는 환자들로 진단을 내렸다.¹¹ 본 연구는 헬싱키선언에 입각한 의학연구윤리심의위원회 승인 아래 진행되었다(승인 번호: SC15TIS10125).

통계 분석은 SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA)을 이용하였으며, *p*값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 의미가 있다고 판단하였다. 독립적인 두 군인 안구 이식편대속주질환을 진단 받은 환자군과 진단 받지 않은 환자군 간의 차이에 대한 유의성 검정은 다음과 같이 Student *t*-test (연속형 변수), Fisher's exact test (범주형 변수)를 시행하여 *p*-value를 산출하였다. 두 군 간의 안구건조증 지표들에 따른 변화량 차이를 보기 위해 이식 전과 후에 검사한 안구 지표들에 따른 변화량은 증가, 감소, 변화 없음 3군으로 범주화시켰고, 통계분석은 Fisher's exact test를 이용하였다. 각 지표들 간의 상관관계 분석으로 범주화시킨 항목들에 대하여 Gamma coefficient를 통하여 두 지표 간의 상관 분석을 시행하였다. OSS와 OSDI의 관계를 3개의 범주로 나누어, 각 그룹 간의 '성별, 전신 질환, 나이' 차이에 대한 유의성 검정은 One way- analysis of variance (연속형 변수), Fisher's exact test (범주형 변수)를 시행하여 *p*-value를 산출하였다.

결 과

총 96명의 환자 중 안구 이식편대속주질환을 진단 받은 환자는 7명, 진단 받지 않은 환자는 89명이었다. 평균 연령은 안구 이식편대속주질환을 진단 받은 환자는 49.9 ± 6.5세, 진단받지 않은 환자는 44.7 ± 11.1세였다. 여성의 비율은 안구 이식편대속주질환을 진단받지 않은 환자에서 더 높았다(ocular GVHD, 42.86%; non-ocular GVHD, 51.14%). 다른 지표들과 달리 쉬르머검사 수치는 안구 이식편대속주질환을 진단받은 환자군에서 2.4 mm였고, 안구 이식편대속주 반응을 진단받지 않은 환자군에서 9.2 mm로 측정되어 통계학적으로 유의하게 낮은 수치를 보였다(*p*=0.0002, Table 1).

Table 2는 동종 조혈모세포 이식 환자들의 이식 전 및 이식 후 4개월째 안구 표면 및 눈물 기능 변화를 나타내었다.

안구염색점수(OSS), 눈물 삼투압, 안구표면질환지수(OSDI)의 변화량이 음수인 경우, 눈물막파괴시간(tear break up time,

BUT), 쉬르머검사의 변화량이 양수인 경우 안구 상태가 악화되었음을 나타낸다. 동종 조혈모세포 이식 후 OSS, 눈물

Table 1. Baseline characteristics of patients before allogeneic HSCT

Characteristic	Ocular GVHD (-) (n = 89)	Ocular GVHD (+) (n = 7)	p-value
Age (years)	45.1 ± 10.8	49.9 ± 6.5	0.2304*
BCVA (logMAR)	0.05 ± 0.09	0.38 ± 0.79	0.3020*
IOP (mmHg)	12.72 ± 3.98	11.83 ± 1.47	0.3010*
Sex (male)	43 (48.31)	4 (57.14)	0.7145†
Diabetes mellitus	13 (14.6)	3 (42.86)	0.0881†
Systemic hypertension	9 (10.11)	3 (42.86)	0.0398*
OSS			0.8127*
0	50 (56.18)	5 (71.43)	
1	33 (37.08)	2 (28.57)	
2	6 (6.74)	0	
BUT (seconds)	5.4 ± 2.8	3.4 ± 1.4	0.0771*
Schirmer test (mm, range)	9.2 (7.6-11.1)	2.4 (1.1-5.3)	0.0002*
Tear Osmolarity (osm)	283.7 ± 17.3	280.4 ± 9.8	0.6787*
OSDI score (range)	5.4 (4.3-6.8)	3.9 (1.5-10.4)	0.4815*

‘Ocular GVHD (-)’ means patients without ocular GVHD, ‘Ocular GVHD (+)’ means patients with ocular GVHD. Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; GVHD = graft-vs-host-disease; BCVA = best corrected visual acuity; IOP = intraocular pressure; OSS = ocular staining score; BUT = tear break up time; OSDI = Ocular Surface Disease Index.

*Student *t*-test; †Fisher’s exact test.

Table 2. Comparison of changes in ocular surface and tear function before and after allogeneic HSCT between non-ocular and ocular GVHD groups

Characteristic	Ocular GVHD (-) (n = 89)	Ocular GVHD (+) (n = 7)	p-value*
OSS (base-post)			
(-) worse	19 (21.35)	4 (57.14)	
0	52 (58.43)	3 (42.86)	0.0799
(+)	18 (20.22)	0	
BUT (base-post)			
(-)	24 (28.23)	3 (42.86)	
0	18 (21.18)	0	0.4439
(+)	43 (50.59)	4 (57.14)	
Schirmer (base-post)			
(-)	27 (30.34)	1 (14.29)	
0	17 (19.10)	5 (71.43)	0.0153
(+)	45 (50.56)	1 (14.29)	
Tear osmolality (base-post)			
(-) worse	39 (61.90)	2 (40)	
0	10 (15.87)	3 (60)	0.0714
(+)	14 (22.22)	0	
OSDI (base-post)			
(-) worse	5 (5.62)	7 (100)	
0	64 (71.91)	0	<0.0001
(+)	20 (22.47)	0	

‘Ocular GVHD (-)’ means patients without ocular GVHD, ‘Ocular GVHD (+)’ means patients with ocular GVHD. ‘Base’ is showed before HSCT; ‘Post’ means 4 months after HSCT. Values are presented as number (%).

HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; GVHD = graft-vs-host-disease; OSS = ocular staining score; BUT = tear break up time; OSDI = Ocular Surface Disease Index.

*Fisher’s exact test.

막과괴시간, 쉬르머검사, 눈물 삼투압 및 OSDI 점수의 지표 악화를 보인 비율은 안구 이식편대숙주질환을 진단 받지 않은 환자군에서는 각각 21.35%, 50.59%, 50.56%, 61.90% 및 5.62%였고, 안구 이식편대숙주질환을 진단 받은 환자군

에서는 각각 57.14%, 57.14%, 14.29%, 40.00% 및 100%였다. 96명의 환자 중 BUT 검사를 시행하지 못한 환자가 4명, 눈물 삼투압검사를 시행하지 못한 환자는 28명이다. 쉬르머검사와 안구 표면 질환 지수에서 통계학적으로 유의

Table 3. Association of ocular parameters with OSDI before and after HSCT

Characteristic	OSDI (base-post)			Total	Gamma (95% CI)*
	(-)	0	(+)		
OSS (base-post)					0.154 (0.008 to 0.3)
(-)	13 (13.54)	2 (2.08)	8 (8.33)	23 (23.96)	
0	14 (14.58)	16 (16.67)	25 (26.04)	55 (57.29)	
(+)	5 (5.21)	4 (4.17)	9 (9.38)	18 (18.75)	
Total	32 (33.33)	22 (22.92)	42 (43.75)	96 (100)	
BUT (base-post)					-0.02 (-0.193 to 0.154)
(-)	8 (8.70)	4 (4.35)	15 (16.30)	27 (29.35)	
0	8 (8.70)	5 (5.43)	5 (5.43)	18 (19.57)	
(+)	16 (17.39)	9 (9.78)	22 (23.91)	47 (51.09)	
Total	32 (34.78)	18 (19.57)	42 (45.65)	92 (100)	
Schirmer (base-post)					0.035 (-0.133 to 0.202)
(-)	10 (10.42)	7 (7.29)	11 (11.46)	28 (29.17)	
0	6 (6.25)	6 (6.25)	10 (10.42)	22 (22.92)	
(+)	16 (16.67)	9 (9.38)	21 (21.88)	46 (47.92)	
Total	32 (33.33)	22 (22.92)	42 (43.75)	96 (100)	
Tear osmolarity (base-post)					-0.002 (-0.153 to 0.149)
(-)	9 (13.24)	6 (8.82)	26 (38.24)	41 (60.29)	
0	6 (8.82)	3 (4.41)	4 (5.88)	13 (19.12)	
(+)	3 (4.41)	1 (1.47)	10 (14.71)	14 (20.59)	
Total	18 (26.47)	10 (14.71)	40 (58.82)	68 (100)	

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated.

OSDI = Ocular Surface Disease Index; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; CI = confidence interval; OSS = ocular staining score; BUT = tear break up time.

*Gamma coefficient.

Table 4. Association of ocular parameters with Schirmer score before and after HSCT

Characteristic	Schirmer (base-post)			Total	Gamma (95% CI)
	(-)	0	(+)		
OSS (base-post)					0.134 (-0.004 to 0.273)
(-)	11 (11.46)	3 (3.13)	9 (9.38)	23 (23.96)	
0	15 (15.63)	13 (13.54)	27 (28.13)	55 (57.29)	
(+)	2 (2.08)	6 (6.25)	10 (10.42)	18 (18.75)	
Total	28 (29.17)	22 (22.92)	46 (47.92)	96 (100)	
BUT (base-post)					0.101 (-0.063 to 0.266)
(-)	7 (7.61)	10 (10.87)	10 (10.87)	27 (29.35)	
0	8 (8.7)	3 (3.26)	7 (7.61)	18 (19.57)	
(+)	13 (14.13)	5 (5.43)	29 (31.52)	47 (51.09)	
Total	28 (30.43)	18 (19.57)	46 (50)	92 (100)	
Tear osmolarity (base-post)					0.069 (-0.082 to 0.221)
(-)	12 (17.65)	10 (14.71)	19 (27.94)	41 (60.29)	
0	3 (4.41)	1 (1.47)	9 (13.24)	13 (19.12)	
(+)	3 (4.41)	2 (2.94)	9 (13.24)	14 (20.59)	
Total	18 (26.47)	13 (19.12)	37 (54.41)	68 (100)	

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated.

HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; CI = confidence interval; OSS = ocular staining score; BUT = tear break up time.

*Gamma coefficient.

한 값을 보였다($p=0.0153$, $p<0.0001$).

Table 3, 4는 서로 다른 지표들 간의 연관성을 보여주는 것으로, Table 3에서는 OSDI 점수와 다른 지표들 간의 관계, Table 4에서는 쉬르머검사와 다른 지표들 간의 관계를 나타냈다. OSS 점수와 OSDI 점수가 다른 지표들에 비해 유의한 양의 상관관계를 보인 반면(Gamma coefficient=0.154; 95% confidence interval=0.008, -0.3; Table 3), 쉬르머검사는 다른 지표들과 상관관계가 높지 않은 것으로 나타났다(Table 4).

OSS와 OSDI의 관계를 성별, 전신 질환, 나이에 따라 다시 분석하였다. OSDI와 OSS의 변화량이 같은 방향으로 갈 경우는 0의 그룹에 속하고, OSDI 변화량에 비해 OSS 변화량이 클 경우 (-)의 그룹, OSDI 변화량에 비해 OSS 변화량이 작을 경우 (+)의 그룹에 속하도록 하였다(Table 5). 성별에 따른 관계 분석 시 남성 환자에서 OSS에 비해 OSDI 점수가 낮게 나타나는 경향이 있었으며, 그 외에 나이 혹은 당뇨병, 고혈압과 같은 전신 질환 유무와 안구 증상은 관련이 없었다.

고 찰

만성 이식편대속주질환은 45-60%에서는 안 증상이 발생하고 이 중 안구건조증은 가장 흔히 발생하는 합병증이며, 이식 전 안구건조증이 있을 시 이식 후에 악화될 가능성이 높다.¹²⁻¹⁴ 안구건조증은 건조함, 끈적러움, 안구 통증을 호소하는 것부터 시작해서, 건성각결막염, 표층 점상각막염 등으로 다양하게 나타날 수 있다. 2005년 NIH의 만성 이식편대속주질환의 진단 기준에 따르면, 안구 이식편대속주병의 진단 기준은 낮은 쉬르머검사(Schirmer's test) 수치(5분에 측정값 양안 모두 평균 5 mm 이하) 또는 세극등검사상 새로 발생한 각결막염이 있는 경우(쉬르머검사상 5분에 측정된 평균치가 6-10 mm일 때)로 정의하였다.^{10,12} 그중에 쉬르머검사는 1개의 조직의 침범 여부를 확인할 수 있

는 검사로 인정받아 안구 이식편대속주질환을 진단할 수 있는 지표였다. 그러나 2015년 개정된 NIH의 진단 기준에서 이식편대속주질환을 진단하는 scoring system에서 쉬르머검사가 제외되었는데, 쉬르머검사가 안구 이식편대속주질환 진단 시 도움이 될 수 있으나, 안구 증상 변화가 환자 별로 다양하게 나타나 경과 관찰 시 환자의 증상과 쉬르머검사의 연관성이 크지 않았기 때문이다.⁴ 안구 이식편대속주질환은 안구 표면 뿐만이 아닌 결막, 눈물샘, 마이봄샘 등에 영향을 줄 수 있기 때문에 사람마다 징후와 증상이 다양할 수 있다.¹⁵

본 연구에서 이식 전 시행한 검사상, 안구 이식편대속주질환이 발생한 군과 안구 이식편대속주질환이 없었던 군을 비교해보았을 때 쉬르머검사 결과에서만 통계학적으로 유의한 차이를 보였고($p=0.0002$), 다른 검사들은 유의한 결과를 보이지 않았다. 또한 이식 전과 후의 쉬르머검사 변화량을 비교했을 때 안구 이식편대속주질환 환자 군에서 이식 후 수치가 낮은 방향으로 유의하게 나타났으나($p=0.0153$), 이는 이 연구의 이식편대속주질환 진단 기준에 쉬르머검사가 포함되어 있기 때문에 발생한 결과로 해석상에 의미를 부여하기는 어렵다.

쉬르머검사는 2005년 기준과 달리 2015년 NIH 이식편대속주질환 진단 기준에서 제외되었다. 본 논문에서 쉬르머검사와 다른 검사들의 통계학적으로 상관관계를 보았을 때 유의하게 높지 않은 결과가 나왔는데, 2015년 NIH 기준에서 쉬르머검사가 제외된 것에서 알 수 있듯이 안구 이식편대속주질환 진단을 위해 쉬르머검사에 의존하지 않고 다른 검사 결과들을 같이 참고해야 한다는 것을 뒷받침할 것으로 생각된다.

환자들을 대상으로 시행한 검사들의 이식 전과 후의 변화량 비교 시 쉬르머검사 이외에도 OSDI에서도 유의한 값을 나타내었다($p<0.0001$). OSDI는 안구 이식편대속주질환 환자 군에서 이식 후 점수가 악화되는 방향으로 유의한 값을 보였고, 특히 안구 이식편대속주질환을 진단받지 않은

Table 5. Baseline characteristics of groups divided by association with OSS and OSDI

OSDI-OSS	(-) (n = 35)	0 (n = 38)	(+) (n = 23)	p-value
Age (years)	45.5 ± 9.1	44.4 ± 11.0	45.6 ± 13.5	0.884*
Sex				
Male	23 (65.71)	16 (42.11)	8 (34.78)	0.0439 [†]
Female	12 (34.29)	22 (57.89)	15 (65.22)	0.0439 [†]
DM	6 (17.14)	6 (15.79)	4 (17.39)	0.9824 [†]
HTN	2 (5.71)	8 (21.05)	2 (8.7)	0.1154 [†]

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

OSS = ocular staining score; OSDI = Ocular Surface Disease Index; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension.

*One-way analysis of variance; [†]Fisher's exact test.

환자들은 OSDI 점수가 이식 전후로 비슷하였으나, 안구 이식편대숙주질환을 진단 받은 환자들은 모두 이식 후 악화되었다. OSDI는 환자가 호소하는 주관적인 증상에 대한 지표로, 경과 관찰 시 OSDI 점수의 변화 추이를 보면서 안구 이식편대숙주질환을 진단 받은 환자의 증상 조절이 필요하다는 것을 알 수 있다.

OSDI와 각 지표별로 연관성을 비교해본 결과, 다른 지표들에 비해 OSS와 OSDI의 변화가 유의한 양의 상관관계를 보였다. 이전의 많은 연구들에서 다양한 안구 표면 질환에서 OSS와 OSDI 사이의 관련성을 보여주고 있으며, 특히 Schargus et al¹⁶에 따르면 OSS가 만성 안구 이식편대숙주질환을 진단하는 데 사용될 수 있다고 제안하였다.^{17,18} 조혈모세포이식을 받은 환자들은 전신적인 증상 조절을 위해 안과 진료보다 내과적인 진료가 우선시되기 때문에 타과에서의 질환 감별이 중요하다. 그렇기 때문에 타과에서 안구 이식편대숙주질환이 의심이 되어 안과로 의뢰할 때 중요한 것이 바로 환자의 주관적인 증상이다. 그리하여 객관적인 결과를 보여주는 OSS와 주관적인 증상을 나타내는 OSDI가 같은 방향성을 가지고 연관성을 가진다는 것은 큰 의의가 있다.

OSS 및 OSDI와의 관련성으로 분류된 집단 간의 분포 분석에서 주관적 증상 변화량(OSDI)에 비해 객관적 징후 변화량(OSS)이 악화된 군은 남성이었다. 반면 여성일 경우 객관적으로 나타나는 검사에 비해 주관적으로 불편감을 더 호소하는 것으로 나왔다. 이 측면에서, 조혈모세포 이식 환자들의 안구건조증의 초기 징후 발견 시 주관적 증상만으로는 충분하지 않을 수 있고, 성별에 따라서도 검사 결과가 영향을 받을 수 있음을 유추해 볼 수 있다. 그밖에 당뇨, 고혈압 전신적인 질환은 연관성 분석 시 유의한 값을 보이지는 않았다.

본 연구는 그밖에 몇 가지 제한점이 있는데, 첫째는 안구 이식편대숙주질환을 진단 받은 환자들의 수가 적다는 것이다. 동종 조혈모세포 이식을 받는 환자군이 크지 않기 때문에 더 많은 환자들을 대상으로 하기 위해서는 오랜 시간이 필요할 것으로 생각된다. 두 번째로 눈물삼투압 검사가 한 번씩만 측정되었다. Khanal and Millar¹⁹은 개인의 눈물 삼투압 농도는 측정 시마다 35 mOsm/L까지 차이가 날 수 있다고 하였으며 이에 따라 측정치의 신빙성을 높이기 위해 3회 측정을 시행하는 것을 권장한 바 있다.

결론적으로 안구 이식편대숙주질환을 진단 내리고, 치료 시 여러 가지 검사, 즉 쉬르머검사, OSDI, OSS, 눈물 오스몰 등의 검사 지표를 종합적으로 보고 판단하는 것이 중요하다. 안구 이식편대숙주질환 진단 시 쉬르머검사가 도움이 되는 것으로 알려져 있으나, 다른 지표들도 함께 확인

후 분석해야 한다. 또한 이식 전에 반드시 안구건조증 안구 지표에 대한 평가를 시행하고, 이식 후 평가와 비교하여 정확한 치료 방향을 결정하는 것이 이식편대숙주질환 환자들에게 큰 도움이 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009;373:1550-61.
- 2) Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol* 2007;25:139-70.
- 3) Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1125-30.
- 4) Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:389-401.e1.
- 5) Inamoto Y, Chai X, Kurland BF, et al. Validation of measurement scales in ocular graft-versus-host disease. *Ophthalmology* 2012;119:487-93.
- 6) Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, et al. Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: report from the German-Austrian-Swiss consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Cornea* 2012;31:299-310.
- 7) Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21.
- 8) Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011;151:792-8.e1.
- 9) Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50.
- 10) The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:93-107.
- 11) 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.
- 12) Shikari H, Antin JH, Dana R. Ocular graft-versus-host disease: a review. *Surv Ophthalmol* 2013;58:233-51.
- 13) Balasubramaniam SC, Raja H, Nau CB, et al. Ocular graft-versus-host disease: a review. *Eye Contact Lens* 2015;41:256-61.
- 14) Yang S, Kim HS, Na KS. Changes in ocular surface after hematopoietic stem cell transplantation. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:1706-13.
- 15) 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.
- 16) Schargus M, Meyer-ter-Vehn T, Menrath J, et al. Correlation between tear film osmolarity and the disease score of the international chronic ocular graft-versus-host-disease consensus group in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Cornea* 2015;34:

- 911-6.
- 17) Kim M, Kim HS, Na KS. Correlation between tear osmolarity and other ocular surface parameters in primary Sjögren's syndrome. Korean J Ophthalmol 2017;31:25-31.
- 18) Kan S, Acar U, Kizilgul M, et al. Tear film and ocular surface evaluation in gestational diabetes mellitus. Semin Ophthalmol 2018; 33:402-6.
- 19) Khanal S, Millar TJ. Barriers to clinical uptake of tear osmolarity measurements. Br J Ophthalmol 2012;96:341-4.

= 국문초록 =

동종 조혈모세포이식술 후 안구건조증의 임상증상 및 징후

목적: 동종 조혈모세포 이식 후 안구건조증환자의 증상 및 징후를 알아보고 이들 간의 상관관계를 분석하고자 하였다.

대상과 방법: 안구건조증이 동반된 동종 조혈모세포 이식환자 96명 중 96안을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 동종 조혈모세포 이식 전, 이식 후 1, 2, 4개월 후에 시력, 안압, 쉬르머검사 1, 눈물 오스몰 농도, 눈물막파괴시간, 안구 염색 점수 검사(Ocular Staining Score [OSS] Oxford)와 안구 표면 질환 지수(Ocular Surface Disease Index, OSDI)를 시행하였다.

결과: 이식 전후의 OSS와 OSDI의 변화가 유의한 양의 상관관계가 나타났다. 다른 지표들과 쉬르머검사값은 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 남성에서 객관적 지표인 OSS가 주관적 지표인 OSDI보다 유의하게 높게 관찰되었다.

결론: 안구 이식편대숙주질환을 진단할 때 주관적인 증상만으로는 진단하기 어려울 때가 있다. 그러므로 이식 전 눈물막 상태와 안구 표면 지표에 대한 기본값을 검사하여, 이식 후 안구 표면 변화에 대한 정기적인 평가를 시행해야 할 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2019;60(12):1148-1154〉

백진욱 / Jin Uk Beak

가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine,
The Catholic University of Korea

