

전층 각막이식술 후 장기간 경과 시 각막내피세포 생존에 영향을 주는 요인 분석

김태경 · 변용수 · 김만수

가톨릭대학교 의과대학 안과 및 시과학교실

목적: 전층 각막 이식술 시행 이후 장기간 경과 관찰 시 각막내피세포 소실에 영향을 미치는 요인에 대해서 평가하고자 하였다.
대상과 방법: 76안에서 공여자의 연령, 적출에서 보존 및 이식까지의 시간, 수여자의 기저 질환, 술 후 안압 상승과 술 전 녹내장 유무, 각막편의 크기 등의 요인들을 분석하였다. 1, 3, 6, 12개월 후 내피세포 밀도를 측정하였다.
결과: 전체 환자에서 공여자의 연령이 많을수록 내피 세포의 감소율은 유의하게 높았으나 t -value=1.98), 적출에서 보존 및 이식까지의 시간은 유의한 영향을 끼치지 않았다($t^2 < 2$). 수포성 각막병증 환자군은 원추각막 환자군에 비해 내피세포수의 감소율이 높았으나 유의하지는 않았다(p -value=0.154). 안압약 투여 개수가 많을수록 감소율이 높았고(t -value=1.975) 기존 녹내장의 유무는 유의한 영향을 끼치지 못하였다. 수포성 각막병증 환자에서 공여편의 크기는 내피세포의 감소율과 음의 상관관계를 보였다(t -value=-2.859).
결론: 많은 공여자의 연령, 수포성 각막병증에서 작은 공여편의 크기, 술 후의 안압 상승은 전층 각막 이식술 시행 이후 내피세포의 감소율을 증가시키는 요인이다.
<대한안과학회지 2011;52(7):807-815>

이제까지 전층각막이식술은 각막 혼탁을 일으키는 다양한 각막 질환에 대한 유용한 치료법이였다. 수술 후 각막 내피 세포의 생존율은 이러한 전층 각막이식술의 성공 여부에 영향을 미치는 중요한 인자이다.¹ 일반적으로 각막이식 후에 각막 내피세포는 수주에서 수개월까지 현격한 감소를 보이게 되고 이후에도 완전한 내피세포의 감소는 지속되게 된다.² 각막 이식 후 내피 세포의 감소를 유발하는 원인으로 수술 과정에서의 물리적인 손상, 공여자와 수여자의 각막 사이의 내피 세포의 이동, 세포의 노화, 거부 반응, 만성 면역 반응, 녹내장 등이 고려되고 있다.³⁻⁷

이처럼 각막 내피 세포의 감소에 끼치는 요인에 대해서는 많은 연구가 이루어졌으나 문헌에 따라 이견을 보이고 있다. 공여자의 연령, 적출에서부터 보존까지의 시간, 적출에서부터 이식까지의 시간 등의 공여자 각막과 관련된 요인들은 내피 세포의 감소율에 영향을 끼칠 수 있는 요인으로 논의의 대상이 되고 있으나 문헌에 따라 그 유의성 여부가

가 엇갈리고 있다. 그리고 Lee and Kim⁸은 각막편의 크기와 각막 내피세포의 감소율은 상관관계가 없다고 밝힌 바 있으나 Langenbucher et al⁹와 Chung et al¹⁰은 수포성 각막병증 환자에서 각막 공여편의 크기가 클수록 각막 내피 세포의 감소율이 낮아진다고 보고한 바 있다. 또한 Maguire et al¹¹과 Reinhard et al¹² 등은 수술 전 진단된 녹내장, 수술 후 안압의 상승이 각막이식 수술 후 각막 내피 세포의 수 감소를 가속화할 수 있다고 밝힌 바 있으나 Nguyen et al¹³은 수술 후 일시적인 30 mmHg 이하의 안압 상승이 내피 세포에 영향을 주지 않는다고 주장하여 상반된 결과를 보이고 있다.

이처럼 각막 내피세포의 감소율에 영향을 주는 요인은 다양하며 이러한 경우 독립 변수들 사이에 복잡한 상관관계가 존재할 수 있다.¹⁴ 그러나 이러한 변수들의 상호 관계를 충분히 고려한 연구는 아직 많지 않다.

따라서 본 연구에서는 공여자의 연령을 비롯한 공여자 각막과 관련된 요인들, 술 전 원인질환, 각막 공여편의 크기, 술 전 녹내장 유병 여부 및 술 후 안압의 상승 정도 및 안압 하강제의 투여 기간 등의 요인과 내피 세포의 감소율의 관계를 독립 변수들의 상호 상관 관계까지 고려하여 분석하고자 하였다.

대상과 방법

■ 접수 일: 2010년 10월 12일 ■ 심사통과일: 2010년 12월 1일
■ 게재허가일: 2011년 5월 2일

■ 책임저자: 김 만 수

서울시 서초구 반포동 505
가톨릭대학교 서울성모병원 안과
Tel: 02-2258-6197, Fax: 02-2258-1196
E-mail: mskim@catholic.ac.kr

* 본 논문의 요지는 2009년 대한안과학회 제101회 학술대회에서 포스터로 발표되었음.

2004년부터 2007년까지 전층각막이식술을 시행 후 1년

이상의 경과 관찰이 가능하면서 전층각막이식술 1개월 후 각막 내피세포가 2000 cells/mm² 이상인 76명의 환자, 76안을 대상으로 하여 의무기록을 통한 후향적 연구를 시행하였다. 관찰 기간 동안 거부반응으로 인해 급격한 내피세포의 저하를 보인 환자는 대상에서 제외하였다.

76명의 수여자는 원추각막(1군), 수포성 각막병증(2군), 헤르페스 각막염과 같은 각막 혼탁 질환군(3군)의 세 군으로 분류하였다(Table 1). 1군은 수여자의 각막 내피세포가 정상인 원추각막 환자, 2군은 수여안의 각막 내피세포가 비교적 심하게 손상된 수포성 각막병증 환자를, 3군에는 2군에 비해서 비교적 적은 각막 내피 세포의 손상이 예상되는 헤르페스 각막염 환자와 같은 각막 혼탁 질환군을 포함시켰다. 이 때 각막 이식을 시행하기 6개월 이전에서부터 각막 이식 시행 후 1년 사이에 포도막염의 재발이 있었던 헤르페스 각막염 환자는 3군에서 제외하였다.

공여 각막은 사망 후 1-23시간 이내에 적출하여 이식되었다. 공여자 각막과 관련된 요인들로서 공여자의 연령, 적출에서부터 보존까지의 시간, 적출에서부터 이식까지의 시간을 기록하였다.

수술받을 수여안은 수술 전 자세한 병력 조사와 시력검사, 굴절검사, 세극등검사, 안압측정, 안저검사, 각막두께, 초음파 검사를 시행하였다.

모든 수술은 숙련된 단일 수술자(M.S.K)에 의해 시행되었으며 구후 마취를 하였고 모든 공여 각막 및 수여 각막을 Hessberg-Barron suction trephine을 이용하여 각막편으로 만들었으며 각각의 환자에서 공여 각막편의 크기를 기록하고 분석하였다. 전층 각막이식술 이외에 백내장 적출술이나 인공 수정체 삽입술을 동시에 시행한 경우는 연구에

서 제외하였다. 수술 후 전신적 및 국소적 스테로이드 치료를 시행하다 경과 관찰하면서 감량하였다.

술 후 외래에서 수여안의 내피세포 촬영을 4회 반복하여 1개월, 3개월, 6개월, 1년에 각막 중심에서 Noncontact specular microscope (Noncon Robo-CA; Konan Medical Inc., Hyogo, Japan)으로 내피세포를 측정하였다. 안압의 측정은 첫 2주는 Tonopen XL (Mentor; Inc, Norwell, Massachusetts, USA)으로 측정하였으며 이후 골드만 수평안압계(GAT; Haag Streit, K n t t, Switzerland)로 시행하였다. 초음파 각막두께측정계각막두께측정계(SP-3000; Tomey, Nagoya, Japan)를 이용한 각막두께 측정치를 고려하여 안압의 상승폭을 결정하고, 안압의 상승폭에 따라 1-3개의 안압약을 처방하였다. 각각의 환자에서 안압약의 투여 개수와 투여 기간을 기록, 분석하였으며 술 전 녹내장의 유병 여부도 분석 대상에 포함시켰다.

통계 분석으로서 여러 가지 변수를 동시에 효과적으로 다룰 수 있으며 표준화 회귀 계수를 통하여 종속변수에 영향을 주는 여러 독립 변수들 상호간의 상대적인 중요성을 평가할 수 있는 중회귀 분석을 시행하였고 독립변수 간의 상호 관련성으로 인해 잘못된 결론을 도출할 가능성을 최소화하기 위해 설명변수 간의 상관 행렬을 산출하여 분석에 반영하였다.¹⁴ 중회귀분석에서 유의한 설명 변수를 채택하는 방법으로는 축차 변수 선택법(step-wise regression)을 사용하였으며 이 때 F값, 즉 t의 제곱값이 2 이상이면 유의한 변수, 2 미만이면 불필요한 변수로 판정하였다.¹⁴ 그리고 산점도를 작성하여 각각의 독립 변수들이 내피 세포의 감소율과 일차 함수 이외의 함수관계로 상관관계를 갖는지, 또는 극단적으로 치우친 데이터가 전체 분석을 좌우하지는

Table 1. Preoperative diagnosis and patient characteristics including recipient factors, donor factors, and factors associated with IOP elevation

	Group			p-value	Total
	1	2	3		
No. (%) of patients	33 (43.4)	29 (38.2)	14 (18.4)		76 (100)
Annual relative loss of ECD (mean \pm SD)	29.51 \pm 22.29	55.48 \pm 21.71	37.66 \pm 18.94	0.029 ^{*,†} 0.246 [‡]	36.73 \pm 22.28
Donor cell density (mean \pm SD, cell/mm ²)	2813.2 \pm 398.8	2869.8 \pm 326.6	2856.1 \pm 275.4	0.632	2843 \pm 334.8
Recipient age (mean \pm SD, yr)	30.36 \pm 10.97	58.76 \pm 12.51	46.43 \pm 13.23	<0.001 [*]	44.16 \pm 17.58
Trephine size (mean \pm SD, mm)	7.78 \pm 0.18	7.73 \pm 0.28	7.76 \pm 0.28	0.747	7.77 \pm 0.25
Donor age (mean \pm SD, yr)	53.57 \pm 14.65	56.22 \pm 14.84	55.36 \pm 13.28	0.521	54.93 \pm 14.51
Post-mortem time (mean \pm SD, hr)	10.7 \pm 5.02	7.46 \pm 5.45	7.27 \pm 3.81	0.062	8.84 \pm 5.25
Storage time (mean \pm SD, day)	6.6 \pm 2.42	5.8 \pm 2.36	6.53 \pm 2.56	0.458	6.29 \pm 2.46
No. (%) preoperative glaucoma	1 (3.3)	7 (24.1)	1 (7.1)		9 (11.8)
Duration of medication (mean \pm SD, mon)	1.7 \pm 3.88	5.66 \pm 5.07	1.29 \pm 1.57	<0.001 [*]	3.79 \pm 4.86
Count of eyedrops (mean \pm SD)	0.45 \pm 0.96	1.62 \pm 1.13	1.0 \pm 1.13	<0.001 [*]	1.01 \pm 1.16

ECD = endothelial cell density.

^{*}Statistically significant; [†]Statistical significance was tested by one way analysis of variances among groups without considering age; [‡]Statistical significance was tested by General linear model among groups, age was considered in model.

않는지를 사전에 파악하였다. 이 때 특히 기저 질환이 내피 세포 감소에 미치는 영향을 배제한 상태로 분석을 시행하기 위하여 전체 환자뿐만 아니라 각 기저 질환 군별로도 별도로 분석을 시행하였다. 통계적 분석은 SPSS 17.0 프로그램을 이용하여 시행하였으며, 다중 회귀분석 이외의 분석들, 즉 분산 분석, 일반 선형 모델에서는 $p < 0.05$ 인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결 과

각막 수여자의 평균 연령은 44.16 ± 17.58 세로서 10대부터 70대까지 다양한 연령 분포를 보였으며 각 군의 연령은 군별로 서로 유의한 차이를 보였다(p -value <0.001 , Table 1). 공여자 각막의 평균 내피세포 밀도는 2843 ± 334.8 개/ mm^2 였으며 각 군별로 유의한 차이를 보이지 않았다(p -value=0.632). 수술 후 안압의 상승은 1군에서 18.18%, 2군에서는 60.6%, 3군에서는 21.21%에서 나타나 주로 2군의 환자에서 각막 이식 후 안압의 상승이 집중적으로 발생하는 양상을 보였다(Fig. 1). 그러나 그 밖의 변수들, 즉 공여편의 크기, 공여자의 연령, 적출에서부터 보존까지의 시간, 적출에서부터 이식까지의 시간은 세 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

각 군별로 1개월, 3개월, 6개월, 1년 후의 내피 세포 수와 내피 세포 감소율을 분산분석법으로 비교하였을 때 1, 3, 6개월 후에는 두 값이 세 군에서 유의한 차이를 보이지 않았으나 1년 후의 내피 세포 수와 연간 내피 세포 감소율은 유의한 차이를 보였다(p -value=0.048, p -value=0.029, Table 2, 3). 그러나 군별 연령 분포가 유의한 차이를 보였으므로

연령에 의한 영향이 배제된 결과를 보기 위하여 연령을 공변량으로 설정하여 일반 선형 모델 분석을 시행하였으며 이때에는 분산분석법을 시행하였을 때와는 달리 연간 내피 세포 감소율이 유의한 차이를 보이지 않았다(p -value=0.246, Table 1).

전체 환자를 대상으로 중회귀분석을 시행하여 각 요인들이 연간 각막 내피세포 감소율에 미치는 영향 여부 및 영향을 주는 경우 어느 정도 영향을 주는지를 분석하였다(Table 4). 또한 각 군별로 다시 중회귀분석을 시행하여(Table 5, 6, 7) 기저 질환과 각 요인들의 상관관계가 분석에 영향을 미칠 가능성을 배제하였다.

그 결과 전체 환자를 대상으로 한 중회귀분석에서는 공여편의 크기(t -value=-2.764, p -value=0.007), 수여자의 연령(t -value=2.244, p -value=0.028), 안약의 개수

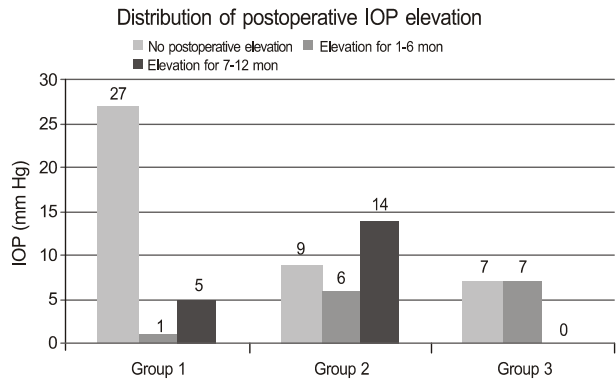


Figure 1. Distribution of postoperative IOP elevation in three groups. Postoperative IOP elevation is observed in 18.18% of group 1, 60.6% of group 2, 21.21% of group 3. IOP = intra-ocular pressure.

Table 2. Corneal endothelial cell density (ECD) according to preoperative diagnosis of the recipient during follow-up (mean \pm SD)

Follow-up	ECD [†] (cells/ mm^2)			Total patients	p -value [‡]
	Group 1	Group 2	Group 3		
Preoperative donor	2813.2 \pm 398.8	2869.8 \pm 326.6	2856.1 \pm 275.4	2843 \pm 334.8	0.601
Postoperative 1 mon	2410.85 \pm 292.3	2486.32 \pm 324.8	2412.47 \pm 354.5	2440.19 \pm 312.5	0.606
Postoperative 3 mon	2305.45 \pm 304.1	2275.67 \pm 698.6	2330.73 \pm 235.2	2301.14 \pm 445.2	0.937
Postoperative 6 mon	2160.87 \pm 407.2	1948.56 \pm 503.5	2186.85 \pm 569.3	2091.73 \pm 496.7	0.289
Postoperative 1 yr	1985.61 \pm 724.6	1286.86 \pm 521.2	1812.67 \pm 382.4	1768.73 \pm 535.2	0.048*

*Statistically significant; [†]Endothelial cell density; [‡]Statistical significance was tested by one way analysis of variances among three groups.

Table 3. Rate of endothelial cell loss based on preoperative donor endothelial cell density (ECD) during follow-up (mean \pm SD)

Follow-up	ECD [†] (%)			Total patients	p -value [‡]
	Group 1	Group 2	Group 3		
Postoperative 1 mon	14.42 \pm 11.62	13.36 \pm 12.22	14.44 \pm 9.70	14.45 \pm 11.55	0.742
Postoperative 3 mon	18.00 \pm 15.39	21.05 \pm 15.61	17.85 \pm 5.29	19.20 \pm 14.26	0.937
Postoperative 6 mon	23.14 \pm 18.56	31.89 \pm 21.67	22.7 \pm 14.57	26.40 \pm 19.66	0.142
Postoperative 1 yr	29.51 \pm 21.94	55.48 \pm 21.71	37.66 \pm 18.94	36.73 \pm 22.28	0.029*

*Statistically significant; [†]Endothelial cell density; [‡]Statistical significance was tested by one way analysis of variances among three groups.

Table 4. Influence of factors on annual endothelial cell loss in total patients

Factors	Total	B, non-standard	B, standard	t-value	p-value
Donor factor	Donor age (yr)	0.312	0.208	1.98*	0.052*
	Storage time (day)	0.038	0.046	0.357	0.722
Glaucoma	Preoperative glaucoma	0.111	0.134	0.698	0.488
	Duration of medication (mon)	0.125	0.123	0.571	0.570
	Number of eyedrops	3.844	0.208	1.975*	0.053*
Other factors	Trephine size (mm)	-25.284	-0.286	-2.764*	0.007*
	Recipient age (yr)	0.313	0.243	2.244*	0.028*

Statistical significance was tested using the multiple regression analysis (*F*-value, square of *t*-value > 2). Post-mortem time (PT) was excluded in this analysis because of its relation with number of eye drops.

Adjusted R square = 0.303; *Statistically significant.

Table 5. Influence of factors on annual endothelial cell loss in Group 1

Factors	Group1	B, non-standard	B, standard	t-value	p-value
Donor factor	Donor age (yr)	0.555	0.364	2.445*	0.022*
	Post-mortem time (hr)	-0.192	-0.246	-1.268	0.217
	Storage time (day)	-0.09	-0.124	-0.624	0.538
Glaucoma	Preoperative glaucoma	0.155	0.213	1.089	0.287
	Duration of medication (mon)	0.14	0.131	0.658	0.516
	Number of eyedrops	8.447	0.375	2.416*	0.023*
Other factors	Trephine size (mm)	-26.263	-0.214	-1.421*	0.167*
	Recipient age (yr)	-0.022	-0.027	-0.136	0.893

Statistical significance was tested using the multiple regression analysis (*F*-value, square of *t*-value > 2).

Adjusted R square = 0.246; *Statistically significant.

Table 6. Influence of factors on annual endothelial cell loss in Group 2

Factors	Group2	B, non-standard	B, standard	t-value	p-value
Donor factor	Donor age (yr)	0.026	0.03	0.139	0.891
	Storage time (day)	0.125	0.14	0.232	0.818
Glaucoma	Preoperative glaucoma	0.038	0.044	-0.207	0.838
	Duration of medication (mon)	0.129	0.151	-0.454	0.655
	Number of eyedrops	0.053	0.062	-0.325	0.748
Other factors	Trephine size (mm)	-36.2	-0.502	-2.859*	0.009*
	Recipient age (yr)	0.735	0.213	1.421*	0.168*

Statistical significance was tested using the multiple regression analysis (*F*-value, square of *t*-value > 2). Post-mortem time (PT) was excluded in this analysis because of its relation with number of eye drops.

Adjusted R square = 0.212; *Statistically significant.

(*t*-value=1.975, *p*-value=0.053), 공여자의 연령(*t*-value=1.98, *p*-value=0.052)들이 유의한 설명 변수로 채택되었다(Table 4). 1군에서는 공여자의 연령(*t*-value=2.445, *p*-value=0.022)과 안약의 개수(*t*-value=2.416, *p*-value=0.023), 공여편의 크기(*t*-value=-1.421, *p*-value=0.167)가 유의한 설명변수로 채택되었다(Table 5). 2군에서는 공여편의 크기(*t*-value=-2.859, *p*-value=0.009)와 수여자의 연령(*t*-value=1.421, *p*-value=0.168)이 각각 유의한 요인으로 나타났다(Table 6). 3군에서는 수여자의 연령(*t*-value=3.08, *p*-value=0.013), 안약의 개수(*t*-value=2.54, *p*-value=0.032)가 각각 유의한 것으로 나타났다

(Table 7).

수포성 각막병증 환자에서 각막 공여편의 크기와 내피 세포의 감소율은 강한 음의 상관 관계를 보이고 있었다(Fig. 2).

고 찰

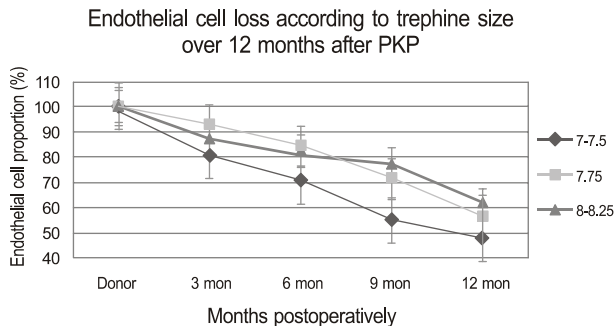
이식된 각막의 내피세포가 얼마나 잘 보존되었는지의 여부가 각막이식의 성공과 관련됨은 여러 논문에서 알려진 바 있다.^{15,16} 각막 내피 세포의 손상이 진행되어 각막 내피 세포의 밀도가 333-500 cells/mm²까지 감소하면 각막 내

Table 7. Influence of factors on annual endothelial cell loss in Group 3

Factors	Group 3	B, non-standard	B, standard	t-value	p-value
Donor factor	Donor age (yr)	0.194	0.349	1.503	0.323
	Post-mortem time (hr)	-0.081	-0.093	-0.264	0.798
	Storage time (day)	0.123	0.15	0.454	0.655
Glaucoma	Preoperative glaucoma	0.199	0.233	-0.677	0.518
	Duration of medication (mon)	0.062	0.095	-0.895	0.397
	Number of eyedrops	8.767	0.527	2.54*	0.032*
Other factors	Trephine size (mm)	0.168	0.313	-0.933	0.378
	Recipient age (yr)	0.826	0.611	3.08*	0.013*

Statistical significance was tested using the multiple regression analysis (F -value, square of t -value > 2).

Adjusted R square = 0.432; *Statistically significant.

**Figure 2.** Trend of loss of endothelial cell density (ECD) according to trephine size in bullous keratopathy patients group.

피의 기능 부전 및 이식편의 부종이 발생한다.^{17,18}

Ing et al¹⁹의 연구에서는 전층 각막이식술 후 1년 경과한 시점에 약 34 ± 22% 내피세포 손실을 보였으며 본 논문에서 연간 내피세포의 감소율은 36.73 ± 22.28%을 보여 비슷한 내피세포 손실률을 보였다.

Langenbacher et al⁹과 Williams et al²⁰은 공여자의 연령과 내피세포의 감소는 상관관계가 없다고 주장하였고 Andersen and Ehlers^{21,22}와 Williams et al²⁰도 공여자의 연령이 이식편의 생존에 영향을 끼치지 않는다고 하였다. 반면에 Böhringer et al²³은 공여자의 연령이 시간이 내피 세포의 감소율과 연관이 있다고 주장하였다. 본 연구에서는 공여자의 연령과 연간 내피 세포의 감소율은 원추 각막 군에서 유의한 양의 상관관계를 보였다. 원추 각막 군은 술 전 염증도 없으면서 술 후 안압 상승을 비롯한 합병증이 가장 적게 발생하므로, 각막 내피 세포의 감소에 영향을 끼칠 수 있는 Donor factors를 제외한 다른 원인들이 타 질환 군에 비하여 비교적 잘 배제되어 있는 집단이다. 따라서 이러한 원추각막 군에서 유의한 상관관계를 보였고 또한 전체 환자를 대상으로 한 분석에서 유의한 상관관계를 보였으므로 비록 다른 두 질환군에서 연관성을 보이지 않았더라도 의미를 부여할 수 있다고 여겨진다.

Langenbacher et al⁹은 적출부터 보존까지의 시간은 내

피세포의 감소율에 유의한 영향을 끼치지 않으나, 적출부터 이식까지 시간이 지연될수록 내피세포의 감소율이 높음을 밝힌 바 있다. Bourne et al²⁴도 2개월째의 각막 내피세포의 감소율은 적출부터 이식까지 시간과 유의한 상관관계가 있다고 하였다. 반면에 Böhringer et al²³은 적출부터 보존까지의 시간이 내피 세포의 감소율과 연관이 있다고 주장하였다. 본 연구에서는 적출부터 이식까지 시간은 세 군 각각에서의 분석 및 모든 환자를 대상으로 한 분석에서 유의하지 않았다. 그러나 전체 환자를 대상으로 한 중회귀 분석에서는 공여자의 연령, 공여편의 크기, 수여자의 연령뿐만 아니라 적출부터 보존까지의 시간도 유의한 설명 변수로 선별되었다(회귀계수: -1.108, 표준화 회귀계수: -0.263, t -value=-2.601, p -value=0.012). 그러나 -1.108로 나타난 회귀계수를 그대로 해석할 경우 적출로부터 보존까지의 시간이 길어질수록 내피 세포 감소율이 낮아진다는 의미가 된다. 이와 같이 중회귀 분석에서 상식에 맞지 않는 회귀계수를 갖는 경우 가장 먼저 고려해야 할 것은 설명변수들 간에 상관관계가 있을 가능성이 있다.¹⁴ 그러므로 설명변수 간의 상관관계 여부를 파악하기 위해 상관행렬을 산출하였으며 그 결과 적출로부터 보존까지의 시간은 안약 개수와 음의 상관관계(Pearson 상관계수=-0.237, p -value=0.05), 안약 투여기간과도 음의 상관관계를(Pearson 상관계수=-0.219, p -value=0.041)가지고 있었다. 즉 본 연구에서는 우연히 적출로부터 보존까지의 시간이 짧은 각막들이 수술 후 안압의 상승이 심해서 많은 개수의 안압약을 투여하는 환자들에게 분배되어, 적출로부터 보존까지의 시간과 내피세포의 감소율이 음의 상관관계를 갖는다는 상식에 맞지 않는 통계 결과가 나타난 것으로 해석할 수 있다.

이에 적출부터 보존까지의 시간을 제거한 후 나머지 변수들로 다중회귀분석을 시행한 결과 앞에서 추출되었던 4가지 설명변수 중에서 공여자의 연령, 공여편의 크기, 수여자의 연령은 이번에도 다시 채택되었으나 제거된 적출부터 보존까지의 시간 대신에는 안약 개수가 채택되었다(회귀계

수=3.844, t -value=1.975, p -value=0.053). 따라서 독립 변수들 간의 상관관계까지 고려한다면 수술 후 안압의 상승과 내피세포의 감소율이 관련이 있다는 것이 숨겨진 실제 의미임을 알 수 있으며 적출부터 보존까지의 시간이 늘어날수록 각막 내피세포의 감소율이 높아진다고 볼 수 없다.

술 전 원인질환과 술 후 내피세포의 감소율과의 관계는 이미 알려진 바 있으며 Lee and Kim⁸과 Langenbucher et al⁹은 원추각막 및 각막이영양증 환자에게 이식한 군에서 수포성 각막병증에 이식한 군보다 각막내피세포의 감소가 유의하게 낮음을 보고하였다. Ha et al²⁵도 원인 질환에 따른 수술 결과를 분석한 바 있으며 원추각막과 헤르페스성 각막염, 각막 이영양증에서 상대적으로 우수한 생존율을 보였고, 수포성 각막병증의 경우 각막이식의 성공률은 43.8%로 원추각막과 헤르페스성 각막염 등 다른 질환에 비해 낮았으며 내피세포 소실률도 원추각막에 비해 유의하게 높았다고 보고한 바 있다. Kim et al²⁶도 술 후 3개월 후 측정하였을 때 원추각막 환자 군에서 각막 내피세포 감소율이 각막혼탁 군이나 수포성 각막병증 군보다 유의하게 높았다고 보고하였다. Langenbucher et al⁹은 수포성 각막병증에서는 공여 각막편과 주변부 수여자 각막의 내피 세포 밀도 차가 크기 때문에 공여 각막편으로부터 주변수 수여자로의 각막으로의 내피 세포의 이동이 상대적으로 많이 이루어지기 때문에 이러한 현상이 발생한다고 설명한 바 있다.

본 연구에서는 수포성 각막병증 환자의 연간 내피세포 감소율은 $55.48 \pm 21.71\%$ 로 1군 원추각막 환자군의 $29.51 \pm 22.29\%$ 과 3군의 감소율 $37.66 \pm 18.94\%$ 보다 높은 감소율을 보였으나 연령을 고려한 일반 선형모델에서는 유의한 결과를 보이지는 않았다. 세 군 간의 연령 분포가 유의한 차이를 보이고 있다는 점이 본 연구의 설계가 갖는 한계이며 기저 질환이 유의한 결과를 보이지 않게 한 원인으로 작용하였을 것으로 여겨진다. 수포성 각막 병증 환자는 수술 후 안압의 상승 가능성이 높지만 Lee and Kim⁸과 Langenbucher et al⁹의 연구를 비롯한 기존의 연구들은 수술 후 안압의 상승이라는 요인을 확실히 제어하지 못한 상태에서 기저 질환 분석을 시행하였으므로, 수술 후 안압의 상승에 의한 내피 세포의 손상을 수포성 각막 병증에 의한 것으로 오판하였을 가능성이 있다. 따라서 많은 문헌들이 수포성 각막 병증이 높은 각막 내피 세포의 손상과 관련이 있다고 결론 짓고 있지만 안압의 상승을 배제한 상태에서 순수하게 기저 질환이 끼치는 영향을 분석할 수 있도록 설계된 연구가 차후에 추가로 필요할 것으로 생각된다.

Langenbucher et al⁹와 Chung et al¹⁰은 수포성 각막병증 환자에서 각막 공여편의 크기가 클수록 각막 내피 세포의

감소율이 낮아진다고 보고한 바 있다. 본 연구에서도 수포성 각막병증 환자에서 각막 공여편의 크기와 내피 세포의 감소율은 음의 상관 관계를 보였다. 중회귀 분석에서는 표준화 회귀계수를 이용하여 각 변수의 기여 정도를 상대적으로 평가할 수 있는데, 특히 2군을 대상으로 한 분석에서 공여편의 크기는 -0.502의 표준화 회귀계수를 보여 본 연구에서 시행한 모든 분석의 어떤 독립변수보다도 높은 표준화 회귀계수에 해당되었으며 그만큼 강력한 상관관계를 가진다는 의미로 받아들일 수 있다. 수포성 각막병증 환자에서 상대적으로 각막 내피세포의 밀도가 높은 공여편을 보다 넓게 하여 이식함으로써 이식 후의 각막 내피 세포의 이동을 감소시킬 수 있으므로 이와 같은 결과를 보인 것으로 생각된다.

그리고 비록 헤르페스 각막염을 포함한 각막 혼탁 환자 군에서는 이식편 크기에 따른 내피세포 감소 추이는 유의하게 나타나지 않았으나 원추각막 환자군을 대상으로 한 분석과 전체 환자를 대상으로 분석에서도 각막 공여편의 크기가 클수록 각막 내피 세포의 감소율이 낮아지고 있어 수포성 각막병증 환자만으로 분석을 시행하였을 때와 같은 결과를 보이고 있었다. 따라서 수포성 각막병증 환자만큼의 강한 상관 관계는 아니더라도 다른 질환군들에서도 공여편의 크기를 크게 하는 것이 내피 세포의 감소율이라는 측면만을 놓고 보았을 때는 이득이 될 수 있으며 각 질환의 환자 수를 늘려 추가적인 연구를 시행하였을 때는 헤르페스 각막염 환자군에서도 유의한 결과가 나타날 가능성이 있다. 이러한 결과는 내피 세포 감소율과 공여편의 크기가 무관하다고 보고한 Lee and Kim⁸의 연구와 표면적으로는 상반된다. 그러나 Lee and Kim⁸의 연구는 거부 반응이 발생한 환자들까지 연구 대상으로 포함하고 있어 본 연구와 대상자가 다르다. Marguire et al¹¹과 Patel et al²⁷은 이식편의 크기가 큰 경우 거부 반응의 가능성이 높아지는 것으로 밝힌 바 있다. 따라서 본 연구에 만약 거부반응을 보인 환자가 포함되었다면 큰 공여편을 이식 받은 환자가 보다 빈번한 거부반응으로 인해 통계적으로 내피세포 감소율이라는 측면에서 별다른 이득을 보지 못한 것으로 나타났을 것이다.

각막이식 시행 후 안압의 상승이 발생할 수 있는 위험요소로 알려진 것은 무수정체, 수포성 각막병증을 비롯한 술 전 질환, 삼중수술 등의 combined surgery 유무, 술 전 녹내장의 진단, 각막 천공이 있었던 경우, 이전에 각막 이식 기왕력 등이다.²⁸ 본 연구에서도 안압의 상승을 보인 33명 중 20명은 수포성 각막 병증이 있던 2군의 환자였으며 7명은 각막염을 앓은 바 있는 3군에 속했고 원추각막 환자군에서는 6명만이 수술 후 안압의 상승을 보였다.

Charlin and Polack²⁹은 동물 실험을 통해 약 35 mmHg

이상의 안압의 상승이 있을 때 각막이식을 받은 공여 각막이 수술 받지 않은 자가 각막보다 더 높은 각막 내피 세포 감소율을 보인다는 사실을 밝혀냈다. 이는 각막편의 내피 세포가 정상안의 내피 세포보다 안압의 상승에 더 취약함을 뜻한다. Nguyen et al¹³은 수술 후 일시적인 정도-중등도의 안압상승(30 mmHg 이하)이 내피 세포에 영향을 주지 않는다고 주장한 바 있다.

본 연구에서는 전체 환자를 대상으로 한 분석에서 안압의 개수는 유의한 설명변수로서 채택되었다(회귀계수=3.844, 표준화 회귀계수=0.208, t -value=1.975, p -value=0.053). Reinhard et al¹²은 수술 후 안압의 상승이 각막이식 수술 후 각막 내피 세포의 수 감소를 가속화한다고 밝힌 바 있으나 Reinhard et al¹²의 연구는 원추 각막 환자와 수포성 각막병증 환자를 구분하지 않고 대상자로서 하나의 분석 안에 포함하여, 기저 질환과 술 후의 안압의 상승과의 상관관계를 고려하지 못했다. 수포성 각막병증 환자에서 안압의 상승이 많이 발생하므로 기저 질환과 안압의 상승이라는 두 요인은 상관관계를 가진다. 따라서 안압의 상승이 각막이식 수술 후 각막 내피 세포의 수 감소를 가속화한다는 결론을 내리기 위해서는 본 연구에서처럼 기저 질환을 통제 한 연구 설계가 필요하다.

본 연구에서 1군과 3군에서도 각각(회귀계수=8.447, 표준화 회귀계수=0.375, t -value=2.416, p -value=0.023), (회귀계수=8.767, 표준화 회귀계수=0.527, t -value=2.54, p -value=0.032)로 안압약 개수는 내피 세포의 감소율에 유의한 영향을 주는 것으로 나타났다.

2군에서만은 안압약 개수가 유의한 변수로 채택되지 못하였는데, 이는 수여자의 연령이 높은 환자들에게 안압의 상승이 높게 나타나 두 변수가 양의 상관관계를 갖게 되었기 때문이며(Pearson 상관계수=-0.378, p -value=0.043) 수여자의 연령을 제외하여 중회귀 분석을 다시 시행하였을 때에는 안압약 개수가 각막 내피세포의 감소율에 유의한 변수로서 채택되었다(F -value>2).

그런데 안압 개수와 기타 다른 변수 간의 상관행렬을 분석하였을 때 안압 개수가 다른 변수와는 상관관계를 갖지 않으나 술 전 녹내장의 존재와 상관관계를 보였으며(Pearson 상관계수=0.276, p -value=0.016) 투여기간과도 상관관계를 보였다(Pearson 상관계수=-0.237, p -value=0.05). 이처럼 안압개수와 긴밀한 연관관계를 가진 변수들이 존재하는 경우 모든 변수를 고려한 중회귀 곡선에서는 비록 안압 개수만 유의한 것으로 나타났다고 할지라도 이들 두 변수, 즉 술 전 녹내장 여부와 안압약 투여 기간이 내피 세포의 감소율과 유의하지 않다는 결론을 선불리 내릴 수 없다.¹⁴

따라서 수술 전 녹내장 여부의 유의성을 파악하기 위하

여 안압 개수와 안압약 사용 기간을 제외한 채 다시 중회귀 분석을 시행하였다. 그러나 수술 전 녹내장 여부는 이 분석에서도 여전히 유의하지 않아(p -value=0.276) 본 연구에서는 수술전 녹내장 여부는 내피세포의 감소와는 관련이 없는 것으로 판정하였다.

다시 안압약 사용 기간이 각막 내피 세포의 감소율에 끼치는 영향을 알기 위하여 안압개수와 수술전 녹내장 여부를 제외하고 중회귀 분석을 시행하였을 때에는 안압약 사용 기간이 안압약 개수를 대신하여 공여편, 수여자의 연령, 공여자의 연령에 이어 4번째로 영향력 있는 변수로 채택되었다(회귀계수=0.857, t -value=1.789, p -value=0.078). 따라서 전체 환자들을 대상으로 한 분석에서 수술의 안압약 투여 개수 또는 투여한 기간이 수술 후 내피세포의 감소에 영향을 준다는 결론을 내릴 수 있다.

따라서 안압의 상승폭 혹은 안압이 상승한 기간은 내피 세포의 감소율을 상승시키는 요인으로 볼 수 있으나 본 연구에서는 상승된 안압의 정도가 높아서 많은 안압약을 투여한 환자의 경우일 수록 대부분 오랫동안 안압약을 투여했으므로 구체적으로 상승된 기간(duration)이 영향을 주는지, 혹은 상승된 안압의 정도(amplitude)가 영향을 주는지 혹은 두 가지 요소가 모두 영향을 주는지를 본 연구 결과만으로는 구분하기 어렵다. 여기에 대해서는 장시간 안압약을 투여하였으되 안압의 상승폭은 적은 환자와 단기간 안압약을 썼으나 안압의 상승 폭은 높은 환자를 비교 분석한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

Reinhard et al¹²은 술 전 녹내장이 있었으나 술 후 안압의 상승이 없던 환자들에서는 유의한 내피세포의 감소가 없었다고 하였다. 술 전 녹내장이 있던 환자 9명 중 4명이 수술 후 안압의 상승을 보여 술 전 녹내장이 없던 환자에 비해서 술 후 안압의 상승이 발생하는 비율은 높았으나 본 연구에서도 앞서의 통계 분석 결과에서 밝힌 것과 같이 대상자의 수술 전 녹내장 여부는 결국 내피세포의 변화에 유의한 영향을 끼치지 않는 것으로 나타났다.

이처럼 안압의 상승이 있는 환자들에서 내피 세포의 감소율이 높은 것에 대하여 Bertelmann et al⁵은 압력에 의한 세포사를 가능성 있는 기전으로 제시하였다. 뿐만 아니라 안압의 상승으로 인해 사용하는 녹내장 하강제가 내피세포의 감소를 가속할 가능성이 있는데, Santoul et al³⁰은 Topical benzalkonium chloride가 각막 내피세포의 감소를 유발한다는 사실을 동물 실험을 통해 밝혀낸 바 있다.

Zimmerman et al³¹은 공여편 각막의 크기를 수여편 각막의 크기보다 0.5 mm 크게 한 경우 공여편과 수여편 각막의 크기를 같게 한 경우보다 술 후 낮은 안압을 보였다는 보고 하였다. 그러나 본 연구에서는 공여편의 크기와 안압약의

개수, 안압약의 투여 기간은 유의한 상관관계를 보이지 않았다(p -value=0.197, p -value=0.403). 따라서 공여편의 크기와 수여편 크기의 상대적 관계는 수술 후 안압의 상승에 영향을 줄 수 있으나 공여편 각막의 절대적 크기는 안압의 상승과 연관이 없는 것으로 볼 수 있다.

결론적으로 공여자의 연령이 많은 경우 수여자는 술 후 추적 관찰상 높은 내피 세포의 감소 추이를 보인다. 수포성 각막병증과 같이 수여자의 내피 세포 수가 현격히 작은 질환에서 공여편의 크기를 크게 함으로서 수술 후 내피 세포의 감소폭을 줄일 수 있다. 그리고 수술 전 녹내장 유병 유무는 내피 세포의 감소율과 연관이 없으나 수술 후 안압이 상승한 기간이 길어지거나 또는 안압의 상승폭이 높을수록 이식편의 내피 세포가 손상 받을 위험이 높아진다. 그리고 수포성 각막병증을 비롯한 기저질환이 내피 세포의 손상을 가속화한다는 기존 연구들의 결과가 보다 설득력을 갖추기 위해서는 수술 후 녹내장을 잘 통제한 연구 디자인을 갖춘 차후의 연구가 필요하다.

참고문헌

- Culbertson WW, Abbott RL, Forster RK. Endothelial cell loss in penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1982;89:600-4.
- Armitage WJ, Dick AD, Bourne WM. Predicting endothelial cell loss and long-term corneal graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3326-31.
- Wollensak G, Green WR. Analysis of sex-mismatched human corneal transplants by fluorescence in situ hybridization of the sex-chromosomes. *Exp Eye Res* 1999;68:341-6.
- Bell KD, Campbell RJ, Bourne WM. Pathology of late endothelial failure: late endothelial failure of penetrating keratoplasty: study with light and electron microscopy. *Cornea* 2000;19:40-6.
- Bertelmann E, Hartmann C, Scherer M, Rieck P. Outcome of rotational keratoplasty: comparison of endothelial cell loss in autografts vs allografts. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1437-40.
- Birnbaum F, Reinhard T, Böhringer D, Sundmacher R. Endothelial cell loss after autologous rotational keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:57-9.
- Bertelmann E, Pleyer U, Rieck P. Risk factors for endothelial cell loss post-keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:766-70.
- Lee HS, Kim MS. Influential factors on the survival of endothelial cells after penetrating keratoplasty. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:930-5.
- Langenbucher A, Seitz B, Nguyen NX, Naumann GO. Corneal endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty depends on diagnosis: a regression analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:387-92.
- Chung SH, Kim HK, Kim MS. Corneal endothelial cell loss after penetrating keratoplasty in relation to preoperative recipient endothelial cell density. *Ophthalmologica* 2010;224:194-8.
- 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.
- Reinhard T, Böhringer D, Sundmacher R. Accelerated chronic endothelial cell loss after penetrating keratoplasty in glaucoma eyes. *J Glaucoma* 2001;10:446-51.
- Nguyen NX, Langenbucher A, Seitz B, et al. Impact of increased intraocular pressure on long-term corneal endothelial cell density after penetrating keratoplasty. *Ophthalmologica* 2002;216:40-4.
- Rho HJ. Multiple regression analysis. In: Jang JI, eds. *Theory and Practice of Multivariate Analysis*, 1st ed. Seoul: Hyungseul Publishing Co., 2005;262-303.
- Bourne WM. Chronic endothelial cell loss in transplanted corneas. *Cornea* 1983;2:289-94.
- Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:779-82.
- Bourne WM. Cellular changes in transplanted human corneas. *Cornea* 2001;20:560-9.
- Wagoner MD, Ba-Abbad R, Sutphin JE, Zimmerman MB. Corneal transplant survival after onset of severe endothelial rejection. *Ophthalmology* 2007;114:1630-6.
- Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, et al. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1998;105:1855-65.
- Williams KA, Muehlberg SM, Lewis RF, Coster DJ. Influence of advanced recipient and donor age on the outcome of corneal transplantation. Australian Corneal Graft Registry. *Br J Ophthalmol* 1997;81:835-9.
- Andersen J, Ehlers N. Corneal transplantation using 4-week banked donor material. Long-term results. *Acta Ophthalmol* 1987;65:293-9.
- Andersen J, Ehlers N. The influence of donor age and post mortem time on corneal graft survival and thickness when employing banked donor material (A five-year follow-up). *Acta Ophthalmol* 1988;66:313-7.
- Böhringer D, Reinhard T, Spelsberg H, Sundmacher R. Influencing factors on chronic endothelial cell loss characterised in a homogeneous group of patients. *Br J Ophthalmol* 2002;86:35-8.
- Bourne WM, Nelson LR, Maguire LJ, et al. Comparison of Chen Medium and Optisol-GS for human corneal preservation at 4 degrees C: results of transplantation. *Cornea* 2001;20:683-6.
- Ha DW, Kim CK, Lee SE, et al. Penetrating keratoplasty results in 275 cases. *J Korean Ophthalmol Soc* 2001;42:20-9.
- Kim SH, Ahn BC, Chung YT. Endothelial cell changes after penetrating keratoplasty. *J Korean Ophthalmol Soc* 2000;41:1124-31.
- Patel SV, Hodge DO, Bourne WM. Corneal endothelium and post-operative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2005;139:311-9.
- Goldberg DB, Schanzlin DJ, Brown SI. Incidence of increased intraocular pressure after keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1981;92:372-7.
- Charlin R, Polack FM. The effect of elevated intraocular pressure on the endothelium of corneal grafts. *Cornea* 1982;1:241-9.
- Santoul C, Decrouez E, Driot JY, Bonne C. Use of a specular microscope with pachymeter in ocular tolerance studies of eye drops in the rabbit. Evaluation of ocular tolerance of benzalkonium chloride in aqueous solution 0.01% and 0.1%. *Lens Eye Toxic Res* 1990;7:359-69.
- Zimmerman T, Olson R, Waltman S, Kaufman H. Transplant size and elevated intraocular pressure. Postkeratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1978;96:2231-3.

=ABSTRACT=

Analysis of Factors Affecting Corneal Endothelial Cell Loss after Penetrating Keratoplasty

Tai Kyong Kim, MD, Yong Soo Byun, MD, Man Soo Kim, MD, PhD

Department of Ophthalmology and Visual Science, The Catholic University of Korea School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the factors affecting corneal endothelial cell loss after penetrating keratoplasty in a long-term follow-up.

Methods: Donor age, post-mortem time, storage time, underlying disease, elevation of IOP after surgery, underlying glaucoma, and trephine size were analyzed in 76 eyes. Postoperative corneal endothelial density was measured after 1, 3, 6, and 12 months. Patients who experienced graft rejection were excluded.

Results: Donor age and endothelial loss were correlated in all patients (t -value = 1.98); however, post-mortem time and storage time were not statistically significant ($t^2 < 2$). Endothelial cell loss was more severe in the bullous keratopathy patient group than it was in the keratoconus patient group, but this difference was not statistically significant (p -value = 0.154). The number of anti-glaucomatous eye drops showed positive correlation with the declining rate of endothelial cells (t -value = 1.975). Existence of glaucoma diagnosed before surgery did not statistically influence endothelial cell loss. Additionally, in the bullous keratopathy patient group, an inverse correlation between endothelial cell loss and trephine diameter was observed (t -value = -2.859).

Conclusions: Old donor age, small trephine size in bullous keratopathy, and post-operative IOP elevation are risk factors for increased endothelial cell loss following penetrating keratoplasty.

J Korean Ophthalmol Soc 2011;52(7):807-815

Key Words: Donor age, Endothelial cell, Glaucoma, Penetrating keratoplasty, Trephine diameter

Address reprint requests to **Man Soo Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology and Visual Science, Seoul St. Mary's Hospital
#505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea
Tel: 82-2-2258-6197, Fax: 82-2-2258-1196, E-mail: mskim@catholic.ac.kr