

각 막 이 식

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 안과학교실
차 흥 원

=Abstract=

Corneal Transplantation

Hungwon Tchah

Department of Ophthalmology,

University of Ulsan, College of Medicine, Asan Medical Center

Corneal transplantation is the one of the most successful organ transplantation and performed more frequently than any other organ transplantation. Development of new corneal preservation media, fine microsurgical technique, and appropriate post operative management resulted in high success rate of corneal transplantation. However, 10-30% of corneal transplantation is still failed with various reasons. The concept, surgical technique and complications of corneal transplantation are discussed.

Key Words : Corneal transplantation, Corneal graft failure, Corneal preservation.

I. 서 론

각막은 눈의 가장 앞쪽에 위치한 투명한 조직으로 맨처음 빛을 받아들이는 중요한 부분이다. 눈을 사진기에 비교한다면 각막은 사진기의 렌즈앞에 위치한 필터에 해당하는 부위로 필터가 깨끗하지 않으면 사진이 흐리게 찍히는 것과 마찬가지로 각막에 혼탁이 생기면 시력이 저하된다. 또한 사진기에서 필터가 깨져 있으면 렌즈가 쉽게 손상을 받을 수 있는 것과 마찬가지로 각막이 얇아져 있거나 구멍이 난 경우에는 시력은 물론 안구전체 조직에 손상을 줄 수 있다. 이러한 경우에 병든 각막조직을 떼어내고 대신 정상적인 각막으로 대치하는 수술을 각막이식이라고 한다. 시력을 개선시킬려는 목적으로 실시하는 각막이식수술을 Optical Keratoplasty, 구조적으로

문제가 있는 각막을 대치하려는 목적으로 실시하는 각막수술은 Tectonic Keratoplasty라 한다.

각막이식의 대한 개념은 약 160년전부터 있었으나 19세기말 독일의 Von Hippel¹에 의해 처음으로 시도되었으며 이후 발전을 거듭하여 1952년 Stocker²가 각막이식의 성공적인 결과를 보고하였다. 우리나라에서도 1935년 처음으로 각막이 시술된 이래 수술현미경의 발달, 미세한 바늘과^{*} 실의 개발, 각막조직의 보관과 이용성에 있어서의 향상등으로 각막이식수술은 모든 이식수술중에서 가장 혼하고 성공적인 수술이 되었다. 미국에서 1년에 3만건 이상의 각막이식수술이 행하여지는데 국내에선 1993년 현재 250-350건의 수술이 행하여졌다. 그러나 그 수는 점차 증가하고 있으며 과거에는 이식의 고려가 되지 않던 많은 각막실질질환에도 현재에는 성공적으로

각막이식이 실시되고 있다.

각막이식은 각막의 전층을 이식하는 전층각막이식(penetrating keratoplasty)과 각막의 3층중 일부만 이식하는 부분각막이식(lamellar keratoplasty)로 나눌수 있는데 각막이식이란 흔히 전층각막이식을 일컫는 말로서 이하 전층각막이식수술에 대해 논하고자 한다.

공여각막(Donor Cornea)

1. 공여각막의 선택

공여각막은 기증자가 사망하자 마자 가능하면 빨리(이상적인것은 사후 6시간 이내)적출하여야 한다는것에 대한 일반적인 동의는 있지만^{4,5} 연령이나 각종질환의 유무등에 대해 어느정도에서 제한을 두느냐에는 이견이 있다. 공여각막의 사용불가에 대한지침서등은 과학적인 사실보다도 주로 각기 문제가 되었던 사건들에 주로 근거를 두고 있다. 표 1은 미국의 안은행연합(Eye Bank Association of America)에서 제정한 공여각막조건표에서 발췌한것이다.

Table 1. Contraindications of corneal donation(Eye Bank Association of America)

1. Death of unknown cause.
2. Death from CNS diseases of unknown etiology.
3. Creutzfeldt-Jakob disease.
4. Subacute sclerosing panencephalopathy.
5. Progressive multifocal leukoencephalopathy.
6. Congenital rubella.
7. Reye's syndrome.
8. Active viral encephalitis or encephalitis of unknown origin.
9. Active septicemia (bacteremia, fungemia, viremia).
10. Active bacterial or fungal endocarditis.
11. Active viral hepatitis.
12. Rabies.
13. Intrinsic eye disease.
 - a. Retinoblastoma.
 - b. Malignant tumors of the anterior ocular segment.

- c. Active ocular or intraocular inflammation, conjunctivitis, scleritis, iritis, uveitis, vitritis, choriditis, retinitis.
 - d. Congenital or acquired disorders of the eye that would preclude a successful outcome for the intended use, e.g., a central donor corneal scar for an intended keratoplasty, keratoconus, and keratoglobus.
 - e. Pterygia or other superficial disorders of the conjunctiva or corneal surface involving the central optical area of the corneal button.
14. Prior intraocular or anterior segment surgery.
- a. Refractive cornealprocedures, e.g., radial keratotomy, lamellar inserts, etc.
 - b. Laser photoablation surgery.
 - c. Anterior segment surgery, e.g., cataract, intraocular lens implant, glaucoma filtration.

NOTE:Laser surgical procedures such as argon laser trabeculoplasty and retinal and panretinal photocoagulation do not necessarily preclude use for penetrating keratoplasty but should be cleared by the medical director.

15. Active leukemias.
16. Active disseminated lymphomas.
17. Hepatitis B surface antigen-positive donors.
18. Recipients of human pituitary-derived growth hormone(pit-hGH) during the years from 1963 -1985.
19. HIV-seropositive donors.
20. AIDS
21. Children (<13 years old) and infants of mothers with AIDS or at high risk of HIV infection.
22. High risk for HIV infection based on data on AIDS cases published by the Public Health Service, Centers for Disease Control.
 - a. Clinical or laboratory evidence of HIV infection.
 - b. Men who have had sex with another man since 1977.
 - c. Past or present intravenous drug abusers.
 - d. Persons immigrating since 1977 from pattern

- II countries where heterosexual activity is reported as the predominant means of transmission of HIV, e.g., Haiti, Central Africa.
- e. Persons with hemophilia who have received clotting factor concentrates.
- f. Sex partners of any of the above.
- g. Men and women who have engaged in prostitution since 1977 and persons who have been their heterosexual partners within the past 6 months.
23. HTLV-I or HTLV-II infection.
24. Active syphilis.
25. Hepatitis C—seropositive donors.

Table 2. Factors which affect the incidence and severity of corneal graft rejection reaction.

1. pre-operative
 - neovascularization of recipient corneal bed.
 - size of donor cornea
 - age of recipient
 - regraft
2. intra-operative
 - combined operation—cataract, glaucoma, vitreous operation, etc.
 - damage to adjacent tissues.
3. post-operative
 - peripheral anterior synechia
 - suture handling
 - inflammation

내개는 감염을 포함한 활동성 virus 감염, AIDS 혹은 HIV 보균자, 활동성 바이러스성 뇌염, 원인미상의 뇌염, 공수병, Creutzfeldt-Jakob병에 걸린 사람의 각막은 공여각막으로 사용하지 않는것으로 알려져 있고 안내염증 안내종양시에는 역시 사용하지 않으나 그외 경우는 나라마다 병원마다 공여각막 공급 상황이나 의료수준에 따라 차이가 있다. 미국내에서도 미국안은행연합 기준을 따르지 않는 안은행도 있다. 국내에서는 미국보다는 좀더 많은 예에서 각막 기증을 허용하고 있다.

2. 각막보존

각막은 서로 다른 세종으로 구성되어있다. 제일 표충인 상피층, 실질층, 각막투명성유지에 제일 중요한 각막내피층이 그것이다. 각막내피층은 단층으로 이루어져 있으나 이 세포층이 각막의 구조 및 기능에 미치는 영향은 실로 막대하다. 이 내피층엔 Na-K pump가 존재하여 이온을 각막실질내에서 전방으로 이동시킴으로써 삼투압 차이로 각막실질내 수분을 뽑아내는 일을 하고있다.^{6,7} 그러므로 이 내피층의 손상시에는 각막실질의 부종이 유발되어 각막이 불투명해져 시력이 떨어진다. 또한 인체의 각막내피세포는 거의 mitosis를 하지 않으므로 일단 손상을 받으면 계속 세포수가 감소하게된다.^{6,8} 그러므로 각막을 보존하는 방법은 특히 이 각막내피층이 손상을 입지 않도록 하는데 주목적을 두고 있다해도 과언이 아니다.

최근 각막보존에 있어서의 새로운 발전들은 저장시간과 보존된 각막의 질적향상을 도모하게 되었다. 저장방법에는 다음과 같은 방법들이 있다.

a)Moist Chamber

이것은 습윤용기에 안구전체를 보존하는 보편적인 방법이다. 대개 48시간까지는 이 상태에서 각막세포가 정상적으로 유지시킬 수 있다.⁵ 그러나 원거리 수송에 따른 시간, 또는 HIV 검사등 여러 검사결과를 얻는데 드는 시간동안에 각막을 적절히 보관할 수는 없으므로 응급으로 수술을 하는경우 이외는 많이 쓰이지 않는다. 그러나 국내에선 아직도 가장 많이 쓰이는 각막저장방법이다.

b)Cryopreservation^{9,10}

이 방법은 각막을 -80°C에서 얼려서 보관하는 방법으로 1년까지 각막을 저장할 수 있다하지만 비용이 비싸고 기술적으로 복잡하고 수송에 있어서의 제한때문에 일부지역에서만 특수한 목적으로 이용하고 있다.

c)Tissue culture medium

이 방법은 원래 세포배양용액으로 개발된 Tissue culture medium -199(TC-199)를 이용하는 방법이다. 각막을 주변부의 공막과 같이 안구에서 절제하여 이 각막을 세포배양용액에 넣어 4°C에서 3~4일간 저장할 수 있게 고안한 것이다. MaCarey, Kauf

man 등이 개발한 용액¹¹은 각막을 3~4일밖에 저장하지 못했지만 최근에 쓰이고 있는 Optisol(Chiron, USA)은 기존의 용액과는 달리 각막의 부종을 줄이기 위해 dextran, 이 각막세포의 대사활동을 돋기위해 chondroitin sulfate, ATP precursor 등이 포함되어 있어 10일까지 각막을 안정적으로 보관할 수 있다.^{12, 13} 제조한시 오래된 용액은 용액내의 물질의 변화로 처음 기대했던 효과를 얻을 수 없으므로 항상 새로운 제조된 것을 써야하는 단점이 있다. 그러나 이러한 저장용액의 개발로 각막이식이 한단계 발전한 것은 부인할 수 없는 사실이다.

각막이식수술방법^{14, 15}

먼저 공여각막을 teflon block 위에 올려놓고 trephine punchA로 중심부 각막을 원하는 크기만큼 도려낸다(그림A). 이어 수여자 각막을 병변이 포함된 중심부각막을 적절한 크기의 trephine 과 corneal scissor를 이용하여 잘라낸뒤(그림B,C), 공여자 각막으로 대치하여 봉합을 실시하면 된다(그림D).

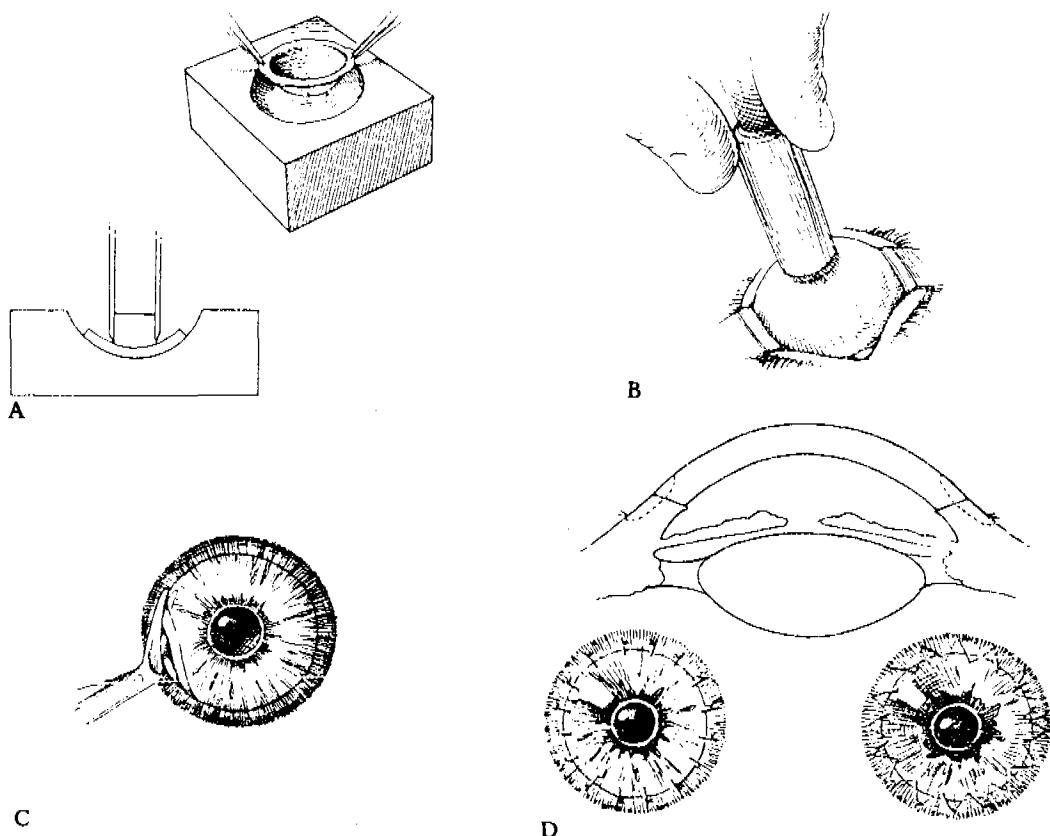


Fig. Penetrating keratoplasty.

- A. Preparation of donor material. A corneal-scleral ring is removed from the donor eye and placed epithelial-side down in a holder. The corneal button is cut out using a trephine.
- B. Preparation of host. A trephine is used to make

- a partial penetration, and knife is used to enter the anterior chamber.
- C. Preparation of host. Excision of the host corneal button is completed using scissors.
- D. The donor button is sutured in place using either interrupted sutures or a running suture.

각막이외의 구조물엔 손상을 주지않게 조심스럽게 조작을 하며 공여각막과 남아있는 수여자 각막간의 상처의 맞물림이 정확하도록 봉합을 실시하여야 한다.

각막이식수술도중 필요한 백내장수술, 녹내장수술, 초자체수술등은 동시에 실시할 수 있으나 이식된 각막이 손상을 받지 않도록 하여야 하며 수술후에도 면밀히 관찰하여야 한다.

수술후 처치^{14, 16, 17}

수술후에는 대개 항생제와 부신피질호르몬제재를 점안한다. 염증이 심하면 0.1% dexamethasone 안약을 매시간 점안할 수도 있다. 원추각막등의 예와 같은 각막수술후 경과가 좋을 것으로 판단되는 예에선 수술후 약 2~3달간 부신피질호르몬제재를 점안한다. 그후 서서히 용량을 줄이기 시작한다. 그러나 경우에 따라서 거의 영구적으로 부신피질호르몬제재를 점안할 필요도 있다. 각막이식수술은 여러번 시행하였거나 각막에 신생혈관이 많은 소위 위험집단(high risk group)에선 전신적으로 부신피질호르몬제재를 투여하는 것이 필요하며 최근에는 cyclosporin 도 투여하고 있다. 장기적으로 부신피질호르몬제재를 점안시에는 예방적으로 항생제를 같이 점안하는것이 좋으며 녹내장, 백내장등 부작용의 발생이 주의를 기울여야 할 것이다.

각막이식수술의 실패^{14, 16, 19}

각막이식수술후 이식한 각막이 투명성을 잃게 되면 이는 각막이식이 실패한 것으로 간주된다. 수술전, 수술중, 또는 수술후에 여러인자들이 성공율에 영향을 주는데 각막내피세포가 손상되지 않은 신선한 각막으로 최소한의 조작을 가해 수술하고 수술후 여러 합병증을 막는것이 성공율을 높히는 방법이라 하겠다.

수술직후에 발생한 각막이식실패는 대개는 공여각막의 내피세포가 수술전 이미 손상을 받았던 경우가 대부분이다.^{14, 19} 수술전 공여각막을 자세히 검사하였다고 하더라도 내피층의 이상 유무를 모두 알아낼 수는 없다. 수술직후부터 생긴 각막의 부종이 한달 이상 지속된다면 이는 더 이상 각막이 깨끗해질 가능성은 거의 없다고 생각되며 이를 primary donor

failure라 칭한다.

수술중에도 공여각막을 잘못 조작하여 내피세포를 파괴시킬수도 있고 수술후 전방의 형성부전, 안압상승, 전방내 염증 등도 내피세포를 파괴할 수 있다. 수술후 1주~10일이 지나면 면역거부반응이 발생할 수 있는데 이에 대해선 아래에서 다시 언급하고자 한다. 수술후 오랜 뒤에도 각막이식이 실패할 수 있는데, 어떤 예에서는 나이가 들어감에 따라 각막내피세포수가 서서히 줄어들어서 발생하는 일종의 자연적인 현상도 있고, 기존의 염증이 재발하거나 (Herpes 경우) 각막감염등으로 각막이식이 실패할 수도 있다.

각막이식거부현상^{14, 20~22}

각막이식수술후의 이식거부현상은 각막이식수술후 대부분 수주가 지나서 발생하는 각막부종, 충혈, 전방내 염증세포, 각막신생혈관형성등의 증세, 징후를 일컫는 용어로써 이는 면역학적기전으로 발생한다. 각막이식수술은 신체의 다른 장기의 이식수술보다도 성공률이 높으나 5~30% 에서는 이러한 거부반응이 발생하며 특히 수차에 걸쳐 각막이식을 시행하였거나 각막에 신생혈관이 있는 소위 '위험집단(high risk group)'에서는 거부반응 빈도가 더 높아진다. 현재 각막이식거부현상은 각막이식실패의 가장 큰 원인이다.

각막이식거부현상을 유발시키는 여러 인자들을 표 2에 기술하였다. 신생혈관이 많으면 이식된 각막의 항원이 쉽게 숙주의 면역기전에 노출되고 또 면역세포가 쉽게 이식된 각막에 도달할 수 있으므로 거부반응 빈도수는 높아진다. 또 이식한 각막의 크기가 클수록 항원의 양이 많아지므로 거부반응 빈도수가 높아지며 면역기전이 완성한 젊은 사람에게 거부반응의 빈도수가 높아진다. 각막이식 수술중에 실시하는 백내장수술은 숙달된 시술자가 실시에는 각막이식거부반응에 영향은 미치지 않는것으로 알려져 있으나 조작이 서투른 경우에나 망막수술의 경우에는 거부반응 빈도수를 높힐수 있다.

각막이식거부반응도 다른 장기의 이식거부반응과 마찬가지로 human leukocyte antigen(HLA)에 의해 유발되는 것으로 생각되며, class I HLA, class II HLA의 양쪽의 자극이 모두 필요하다 (Dual signal

theory).²² 그러나 다른 장기이식과 같이 이식시의 HLA matching이 필수적이지는 않고, 최근의 보고²³에 의하면 HLA matching이 각막이식후 거부반응을 줄이지 못한다고 보고하였다. 상반되는 보고^{24, 25}들도 있지만 아직은 비용이나 효과면에서 볼때 각막이식때 HLA matching을 실시한다는 것은 큰 효과가 없다. 위험집단에서만 실험적으로 실시되고 있다. HLA 이외에 minor histocompatibility antigen, ABO antigen도 관여하는 것으로 생각된다.

각막이식거부현상은 물론 각막에 신생혈관이 있을 시에 더욱 빈번하지만 각막에 혈관이 없는 경우에도 발생한다. 이때에 면역세포가 혈관을 통하지 않고 어떠한 경로를 통해 이식된 각막에 도달하는가에 대해서는 아직도 연구중이다. 현재로서는 전방을 통한 경로나 각막식질을 통해 면역세포가 빠져 나가 이식된 각막에 도달하는 것으로 생각하고 있다.¹⁴ 일단 거부현상이 일어나면 결국 내피층이 파괴되고 각막이 혼탁하여지므로 초기에 신속하게 치료를 해야 한다. 초기에는 무신피질호르몬제제 점안약을 배시간 점안하는 것으로 거부반응을 억제시킬 수 있다. 거부반응 양상이 심하거나 초기에 치료시기를 놓친 경우에는 전신적으로도 면역억제제를 투여하여야 한다.

II. 결 론

각막이식수술은 현재 장기이식수술중 가장 많이 시행되고 있으며 또 성공률도 제일 높다. 그러나 아직도 10~30%는 수술이 실패하며 그 원인은 주로 면역이식 거부반응 때문이다. 수술전에 공여각막 및 수여자의 상태에 대해 면밀히 검사하고 수술중 조직에 손상을 최소화시키며 수술후 적절한 처치로 각막이식실패를 줄일 수 있을 것이다. 한편 각막기증에 대한 국민적 계몽도 병행하여 많은 실명자가 혜택을 받을 수 있도록 해야 할것이다.

참고문헌

- Von Hippel A:On transplantation of the cornea. Berichte Ophthalmol Gesellschaft Heidelberg. 1886;18(2nd meeting):54.

- Stocker FW:Successful corneal graft in a case of endothelial and epithelial dystrophy. Am J Ophthalmol 1952;35:349.
- 1992 year data from Eye Bank Association of America
- McLean JM, Mayer DJ:Corneal grafting:Principles and practice. Philadelphia, The WB Saunders Co., 1984;269: 319~20.
- Saleeby SS:Keratoplasty:Results using donor eyes preserved for 48 hours for corneal grafts. Br J Ophthalmol 1972;87:538.
- Dohlman CH:Physiology of cornea. In Cornea, (eds. Smolin G, Thoft RA) 1st Ed. Boston, Little Brown and Company, 1983;3~13.
- Doughman DJ:Corneal physiology. In Principle and practice of ophthalmology, (eds. Peyman GA, et al.) Philadelphia, The WB Saunders Co., 1980;357~90.
- Casey TA, Mayer DJ:Corneal grafting;Principles and practice. Philadelphia, The WB Saunders Co., 1984;269, 319~20.
- Van Horn DL, Schultz RD. Endothelial survival in cryopreserved human corneas:a scanning electron microscopic study. Inve Ophthalmol 1974;13:7~16.
- Sperling S:Corneal cryopreservation evaluated by trypan blue staining. Ophthalmic Res 1974;6:23~35.
- McC Carey BE, Kaufman HE:Improved corneal storage. Inve Ophthalmol 1974;13:165.
- Kaufman HE, Beuerman RW, Steinemann TL, et al.:Optisol corneal storage medium. Arch Ophthalmol 1991;109:864~868.
- Lass JH, Reinhart WJ, Bruner WE, et al.: Comparision of corneal storage in K-Sol and chondroitin sulfate corneal storage medium in human corneal transplantation. Ophthalmology 1989;96:688~697.
- Boruchoff SA, Thoft RA: Keratoplasty. In Cor-

- nea, (eds. Smolin G, Thoft RA) 3rd ed. Boston, Little Brown and Company, 1994;645–665.
15. Sugar J:Technique. Phakic Keratoplasty. In Corneal surgery, (ed. Brightbill FS) 2nd Ed. St. Louis, Mosby, 1993;105–110.
16. Sullivan WR:Routine post operative management. Keratoplasty. In Corneal surgery, (ed. Brightbill FS) 2nd Ed. St. Louis, Mosby, 1993; 225–227.
17. Shaw EL, Brightbill FS:Suture removal. In Corneal surgery, (ed. Brightbill FS) 2nd Ed. St. Louis, Mosby, 1993;228–234.
18. Casey TA, Gibbs D:Complications in corneal grafting. Trans Ophthalmol Soc UK 1972;92: 517.
19. Tuberville AW, Wood TO: Corneal ulcers in corneal transplants. Curr Eye Res 1981;1:479.
20. Alldredge OC, Krachmer JH:Clinical types of corneal transplant rejection. Arch Ophthalmol 1981;99:599.
21. Foulks GN:Histocompatibility testing for keratoplasty in high risk patients. Ophthalmology 1983;90:239.
22. Braude LS, Chandler JW: Corneal graft rejection. Surv Ophthalmol 1983;27:290–305.
23. Corneal Collaborative Transplant Study Group: Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. Arch Ophthalmol 1992;110:1392.
24. Sanfilippo F, et al:Reduced graft rejection with good HLA-A and -B matching in high-risk corneal transplantation. N Engl J Med 1986; 315:29.
25. Beokhries WH, et al:Corneal graft survival in HLA-A and HLA-B matched transplantation in high-risk cases with retrospective review of HLA-DR compatibility. Cornea 1991;10:9.