

## 각막이식 거부반응 고위험군에서 전층각막이식술 후 저용량 사이클로스포린 투약에 따른 이식실패율

조영주<sup>1</sup> · 김응권<sup>1,2</sup> · 이형근<sup>1,3</sup>

연세대학교 의과대학 안과학교실 시기능개발연구소<sup>1</sup>, 연세대학교 의과대학 안과학교실 각막이상증연구소<sup>2</sup>,  
연세대학교 의과대학 안과학교실 혈관대사연구소<sup>3</sup>

**목적:** 각막이식 거부반응의 고위험군 환자에서 전층각막이식술 시행 후 저용량 cyclosporine (CsA) 복용이 이식실패비율에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 하였다.

**대상과 방법:** 각막이식 거부반응 고위험군에서 전층각막이식술을 시행받은 25명 36안을 대상으로 저용량 CsA 복용여부에 따라 CsA 복용군(n=19)과 대조군(n=17)으로 분류하여, 수술 후 2년간의 이식실패율을 비교하고 CsA 투약군에서 부작용 발생 비율을 조사하였다. 추가 분석으로 2회 이상 각막이식을 받은 환자를 CsA 복용군(n=9)과 대조군(n=9)으로 나누어 저용량 CsA 복용여부에 따른 수술 후 2년간의 이식실패율을 비교하였다.

**결과:** 각막이식수술 2년 후 이식실패율은 저용량 CsA 복용군에서 31.6%, 대조군에서 68.4%로, 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 ( $p=0.311$ ), 그 중 2회 이상의 반복각막이식술을 받은 군에서는 수술 후 2년간 이식실패율이 저용량 CsA 복용군에서는 22.2%로 77.8%인 대조군에 비해 유의하게 낮았다( $p=0.018$ ). 또한 2년간의 경과관찰 중 1예(5.26%)에서만 위장장애로 투약을 중단하였다.

**결론:** 각막이식 거부반응 고위험군에서 전층각막이식술 후 저용량 CsA 복용은 2년간의 이식실패율에 영향을 주지는 않았으나, 부작용은 5.26%로 기존 연구들에 비해 적었으며, 2회 이상의 반복각막이식술 군에서는 이식실패율을 줄이는 것으로 나타났다. 2회 이상의 반복각막이식술 군에서는 저용량 CsA복용을 고려해 볼 수 있으며, 이에 대한 추가적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

<대한안과학회지 2014;55(1):13-19>

각막이식은 각막의 영구적 혼탁 및 손상을 치료하는 유일한 방법이다. 지난 한 세기 동안 각막이식은 다른 장기에 비해 높은 이식 후 높은 성공률을 보여왔으며, 최근 부분층 각막이식술 및 데스메막박리 각막내피층판이식술 등의 여러 각막이식수술의 방법이 도입되고, 전신적, 국소적 약제들이 발전해감에 따라 높은 성공률을 보이고 있다.<sup>1-4</sup> 그러나 각막이식 거부반응 고위험군에서의 전층각막이식술 후 이식 성공률은 높지 않은 상태로, 고위험군과 저위험군을 따로 구분하지 않은 연구에서는 전층각막이식술 후 이식편의 10년 생존율이 80%까지 나타난 것에 비해 고위험군에서는 적게는 34%로 나타났으며, 거부반응 또한 이식실패의 독립적인 중요 위험인자로 알려졌다.<sup>5-8</sup>

각막이식 거부반응을 줄이는 방법을 크게 두 가지 방향으로 나눌 수 있는데, 첫째는 수여각막의 자체에 대한 접근, 즉 주변의 신생혈관여부, 이전 이식여부, 등의 거부반응을 일으킬 위험인자를 감소시키는 것이고, 둘째는 면역억제치료이다. 이전 여러 연구에서 각막이식 거부반응 고위험군에서 거부반응을 줄이기 위한 치료로 여러 전신 면역억제제에 대한 연구가 진행되었고 일부 효과가 있는 것으로 나타났으나,<sup>9-11</sup> 아직 전신 면역억제제에 대한 명확한 증거와 치료방침이 정립되어있지 않은 상태이다.

사이클로스포린(cyclosporin A, CsA)는 강력한 면역억제제로서, 5-17.5 mg/kg의 고용량의 경우 신장이식, 심장이식, 간이식 등의 여러 장기이식 후 사용되고 있으나, 용량 및 기간에 따라 신독성, 간독성 등의 여러 부작용을 동반한다.<sup>12,13</sup> 반면 류마티스 관절염, 건선, 아토피피부염 등의 자가면역질환에서는 항염증효과를 위해 5 mg/kg 이하의 저용량의 CsA이 사용되고 있다.<sup>14,15</sup> 각막이식 거부반응 고위험군에서 전층각막이식술 후 CsA의 복용이 이식결과에 긍정적인 영향을 미치는 지에 대한 다수의 연구에서, CsA 복용시 거부반응과 이식실패는 줄어드는 경향을 보였으나 유의한 감소를 보고한 논문은 많지 않은 반면, 고용량의 CsA를 복용함에 따라 일부 연구에서는 부작용이 많게는 44.9%

■ Received: 2013. 6. 8.                      ■ Revised: 2013. 8. 25.  
■ Accepted: 2013. 12. 1.

■ Address reprint requests to **Hyung Keun Lee, MD**  
Department of Ophthalmology, Gangnam Severance Hospital,  
#211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea  
Tel: 82-2-2019-3444, Fax: 82-2-3463-1049  
E-mail: shadik@yuhs.ac

\* This study was presented as a narration at the 109th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2013.

까지 보고된 바 있어, CsA 복용이 의학적인 이득을 보인다는 명확한 증거를 얻지 못하였다.<sup>16-22</sup>

본 연구에서는 각막이식 거부반응 고위험군에서 전층각막이식술 후 1-2 mg/kg의 저용량의 CsA 복용여부에 따른 부작용 발생여부 및 수술 후 2년간의 이식실패율과 생존기간을 CsA를 복용하지 않은 대조군과 비교해 보고자 하였다.

## 대상과 방법

2005년 5월부터 2011년 6월까지 본원에서 전층각막이식술을 시행받고 최소 24개월 이상 추적관찰이 가능하였던 이식거부반응의 고위험군 36안, 총 25명을 대상으로 의무기록을 기초로 한 후향연구를 시행하였다. 이식거부반응의 고위험군은 2회 이상의 반복각막이식술, 녹내장, 포도막염 및 감염에 의한 염종의 과거력이 있는 경우로 간주하였다.<sup>23,24</sup> 반복각막이식술을 시행 받은 환자는 앞선 수술과의 시간간격이 최소 2년 이상인 경우에 본 연구에 포함시켰다. 해당 환자들을 CsA 복용군(n=19)과 대조군(n=17)으로 나누어 수술 후 2년에서의 이식실패율의 비교하였으며, 추가분석을 통해 각막이식 2회 이상 받은 환자들에 대해서 CsA 복용군(n=9)과 대조군(n=9)에서의 수술 후 2년에서의 이식실패율을 비교하였다.

이식편의 실패는 수술 후 최소한 2주간은 투명한 상태를 유지하였던 이식각막에서 부종과 혈관화된 반흔이 치료에도 불구하고 비가역적으로 혼탁해지는 것으로,<sup>24,25</sup> 임상적으로 내피세포 경면현미경 각막내피세포검사상 측정되지 않을 정도의 내피세포의 감소, 초음파각막두께 측정기상에서 중심각막두께 700  $\mu$ m 이상 그리고 최대 교정시력이 0.05 이하로 감소하는 것으로 정의하였다. 이식편의 생존기간은 수술 후부터 이식편의 실패에 이르기까지의 기간 또는 추적관찰이 종료될 때까지의 기간으로 하였으며, 추적관찰기간이 2년 이상일 경우 2년으로 간주하였다.

대상의 모든 각막이식수술은 한 명의 숙련된 수술자에 의하여 시행되었고 공여각막은 수입각막이나 국내 각막을 사용하였다. 무수정체안 및 수술 중 앞유리체절제술을 동시에 진행한 경우는 제외되었으며, 단순포진 감염력이 있는 환자에 한해서 수술전 항바이러스 제제를 하루 전 투여하였다. 수여각막은 수술 전 진단이나 눈 상태에 따라 공여각막보다 0.25 mm 또는 0.5 mm 작게 천공하였고, 공여각막은 10-0 nylon으로 단속봉합이나 연속봉합을 하였다. 수술 후 모든 환자에게 국소적 스테로이드인 1% prednisolone acetate (Pred forte<sup>®</sup>, Allergan, Irvine, CA, USA)와 국소적 항생제인 0.5% moxifloxacin (Vigamox<sup>®</sup>,

Alcon Laboratories, Inc., Ft Worth, TX, USA)을 하루 4회 사용 후 수술 후 2-4주 후부터 감량하였다. 수술 직후부터 전신 스테로이드는 일일 0.5-1 mg/kg으로 사용 후 2-4주에 걸쳐 감량하였고, 수술 후 4주 이내에 전신적 면역억제제인 CsA (Sandimmun, Novartis, Basel, Switzerland) 복용을 시작하였다. CsA는 혈중 농도 50-100 ng/ml를 유지하기 위해 일일 1-2 mg/kg씩 체중에 맞게 복용하기 시작해 용량을 조정하였으며, 6개월 이상 유지 후 최대 12개월 후 중단하였다. 단, CsA에 의한 약물 부작용이 나타나는 경우에는 6개월 이상 복용하지 못하였더라도 복용을 중지하였고, 혈중농도 및 부작용 발생 유무 조사를 위해 복용 후 1개월 이내 시점과 그 후 3개월 간격으로 약물혈중농도를 측정하였으며, 정기적으로 혈중 신장수치와 간수치를 측정하였다.

통계적 분석은 Mann Whitney test, Chi-square test 및 Fisher-exact test를 사용하여 *p*값이 0.05 이하인 경우를 유의하다고 판정하였으며, 생존율을 분석하기 위해 Kaplan-Meier 분석과 Logrank test를 이용하였다. 이를 위해 SPSS 18.0 version (SPSS<sup>®</sup>, Inc., USA) 프로그램을 사용하였다.

## 결 과

환자는 총 25명 36안으로 남자 19명, 여자 6명이었고, 평균 나이는 61.83  $\pm$  13.71세(26-82세)였으며, 평균 경과관찰 기간은 33.28  $\pm$  10.10개월(24.4-70.6개월)이었다. CsA 복용군의 나이는 평균 62.68  $\pm$  11.40세(31-82세), 대조군의 나이는 평균 60.12  $\pm$  16.38세(26-73세)였다(*p*=0.981). CsA 복용군의 남녀 비율은 12:5, 대조군의 남녀 비율은 18:1로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(*p*=0.081). CsA 복용군의 경과관찰 기간은 중앙값 32.8개월(평균 32.14  $\pm$  5.16개월, 범위 24.4-39.1개월), 대조군의 경과관찰 기간은 중앙값 28.9개월(평균 34.55  $\pm$  13.78개월, 범위 25.7-70.6개월)이었으며(*p*=0.490), 이전 평균 이식횟수는 CsA 복용군이 1.22  $\pm$  0.67회(1-3회), 대조군이 1.11  $\pm$  0.33회(1-2회)였다(*p*=1.000). 각막이식의 최초의 원인 질환은 Table 1과 같았으며 모든 항목에서 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 또한 전체 환자군에서 네 사분면 모두 각막 신생혈관이 있는 경우는 없었지만 모든 경우에서 한 사분면 이상의 표층신생혈관이 있거나 두 사분면 이상의 심층신생혈관이 있어 각막신생혈관에 있어서, 두 군의 차이는 없었다.

수술 후 2년 후의 이식실패율은 CsA 복용군은 6안(31.6%), 대조군은 9안(68.4%)이었으며, 두 군간의 유의한 차이는 없었다(*p*=0.311). Kaplan-Meier 생존분석에

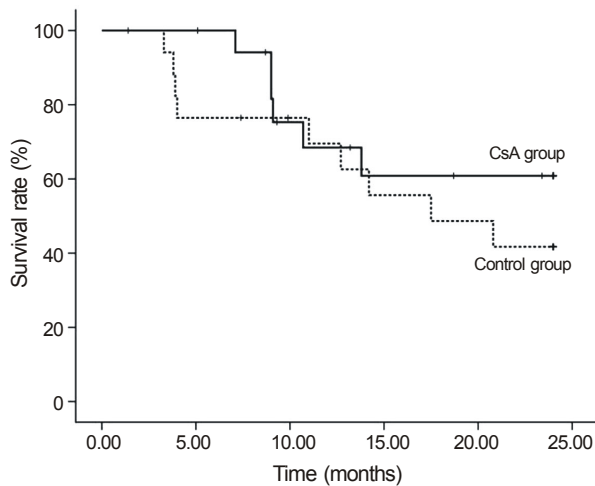
**Table 1.** Baseline patients characteristics and risk factors for graft failure

Characteristic	CsA group (n = 19)	Control group (n = 17)	p-value
Age (years)	62.68 ± 11.40 (31-82)	60.12 ± 16.38 (26-73)	0.981*
Sex (Male to female ratio)	18:1 (94.7%)	12:5 (70.6%)	0.081†
Mean follow up period (months)	32.14 ± 5.16	34.55 ± 13.78	0.490*
Number of previous grafts	1.22 ± 0.67	1.11 ± 0.33	1.000*
Primary cause			0.582†
Bullous keratopathy	14	9	
Herpes	2	4	
Fungal	2	2	
Bacterial	1	2	

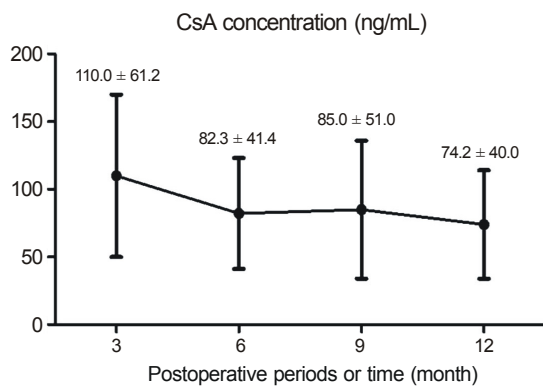
Values are presented as mean ± SD.

CsA = cyclosporin A.

\*Mann-Whitney U test; †Fisher's exact test.

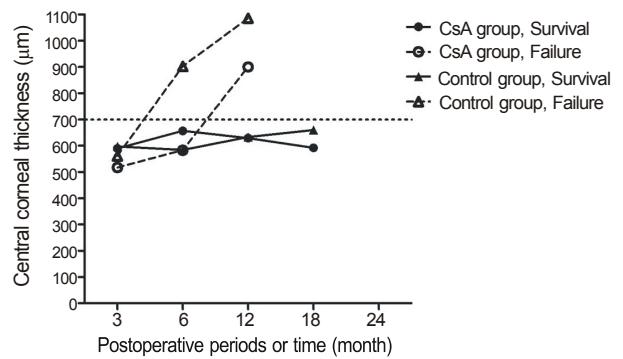


**Figure 1.** Comparison of corneal allograft survival between the cyclosporine A and control groups (Kaplan-Meier analysis, Logrank test  $p = 0.351$ ).



**Figure 2.** The graph showing mean blood cyclosporine A concentration in the low dose systemic cyclosporine A group.

따른 평균 생존기간은  $17.37 \pm 1.35$ 개월이었으며, CsA 복용군의 평균 생존기간은  $18.50 \pm 1.78$ 개월, 대조군의 평균 생존기간은  $16.19 \pm 2.03$ 개월이었고, 두 군간의 유의한 차



**Figure 3.** Change of mean central corneal thickness after penetrating keratoplasty in the cyclosporine A and control groups according to graft survival and failure.

이는 없었다( $p=0.351$ , Fig. 1). 수술 후 CsA 혈중농도는  $110.0 \pm 61.2$  (38.1–180.2) ng/ml, 6개월 후에는  $82.3 \pm 41.4$  (39.8–136.0) ng/ml, 9개월 후에는  $85.0 \pm 51.0$  (30.7–143.0) ng/ml, 12개월 후에는  $74.2 \pm 40.0$  (28.0–120.0) ng/ml였다(Fig. 2). 또한 1예(5.26%)에서 위장장애로 투약을 중단한 경우를 제외하고는 투약을 중단한 사례는 없었으며, CsA 복용군에서 신장이나 간수치의 이상을 보인 사례는 없었다. 성공적 각막이식군에서 전체 관찰 기간동안 중심각막 두께의 평균은 CsA 복용군이  $616.9 \pm 72 \mu\text{m}$ , 대조군이  $618.5 \pm 65 \mu\text{m}$ 로 유의한 차이는 없었으며( $p=0.811$ ), 정기적으로 시행한 중심 각막두께의 변화는 다음과 같았다(Fig. 3).

반복되는 각막이식술을 받은 경우 이식각막 생존율이 감소하는 것이 알려져 있어 이에 대한 CsA의 효과를 판별하기 위해 2회 이상 반복각막이식술을 받은 경우를 다시 분석해 보았다. 2회 이상의 반복각막이식술을 받았던 18안 중 CsA 복용군과 대조군은 각각 9안이었고, 두 군간의 평균 나이는 CsA 복용군  $60.44 \pm 15.44$ 세, 대조군  $58.67 \pm 19.29$ 세로 유의한 차이가 없었으며( $p=0.965$ ), 남녀 성비

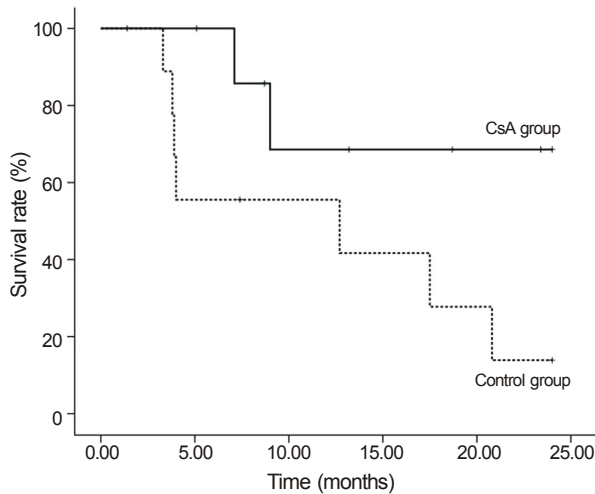
**Table 2.** Baseline patients characteristics and risk factors for graft failure in two or more penetrating keratoplasties

Characteristic	CsA group (n = 9)	Control group (n = 9)	p-value
Age (years)	60.44 ± 15.44 (31-82)	58.67 ± 19.29 (26-73)	0.965*
Sex (Male to female ratio)	8:1 (88.9%)	8:1 (88.9%)	1.000†
Mean follow up period (months)	32.36 ± 5.73	35.09 ± 15.66	0.605*
Number of previous grafts	1.25 (1-3)	1.11 (1-2)	1.000*
Primary cause			0.793†
Bullous keratopathy	6	4	
Herpes	2	4	
Bacterial	1	1	

Values are presented as mean ± SD.

CsA = cyclosporin A.

\*Mann-Whitney U test; †Fisher's exact test.



**Figure 4.** Comparison of corneal allograft survival between the cyclosporine A and control groups in re-graft cases (Kaplan-Meier analysis, Logrank test  $p = 0.069$ ).

역시 두 군 모두 9:1로 차이가 없었다( $p=1.000$ ). 평균 경과관찰기간은 CsA 복용군에서 중앙값 32.8개월(평균  $32.36 \pm 5.73$ 개월, 범위 24.4-39.1개월), 대조군에서 중앙값 27.4개월(평균  $35.09 \pm 15.66$ 개월, 범위 25.7-70.6개월)로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.605$ ). 이전 평균 이식횟수도 CsA 복용군이  $1.25 \pm 0.55$ 회, 대조군이  $1.11 \pm 0.37$ 회로 두 군 간의 차이는 없었고( $p=1.000$ ), 각막이식의 최초의 원인 질환은 Table 2와 같았다.

2회 이상의 반복각막이식술을 받았던 각막이식 거부반응 고위험군에서 이식실패는 CsA 복용군에서 2안(22.2%), 대조군에서 7안(77.8%)으로 통계적으로 유의하게 낮게 발생하였으며( $p=0.018$ ), CsA 복용군의 평균 생존기간은  $19.01 \pm 2.94$ 개월, 대조군의 평균 생존기간은  $12.08 \pm 2.74$ 개월이었고, 통계적으로 유의하지는 않았지만 CsA 복용군에서 더 높게 나타나는 경향을 보였다( $p=0.069$ , Fig. 4).

## 고 찰

본 연구에서는 각막이식 고위험군 36안에서 전층각막이식술 후 저용량 CsA의 효과를 관찰하였으며, 수술 후 2년간의 이식실패율은 유의한 차이가 없었으나 2회 이상의 반복 각막이식술을 시행한 18안에서는 저용량 CsA 복용군의 이식실패율이 유의하게 낮은 것으로 나타났다.

각막이식은 다른 장기와는 달리 전신적 면역억제치료 없이도 이식 후 거부반응 없이 잘 유지되는 장기로, 각막이식술 후의 면역 반응기전은 다른 장기 이식수술 후의 면역반응과는 다르게 상대적으로 전신적 영향을 덜 받는다고 할 수 있다. 강력한 면역억제제인 스테로이드 역시 다른 장기 이식수술 시에는 수술 직후 하루 1g 정맥주사로 사용하다가 용량을 조정하여 장기간 사용하나,<sup>26</sup> 각막이식술 후 전신 스테로이드 치료는 이식 거부반응 고위험군에서 일시적으로 사용하며 용량도 경구 스테로이드 0.5-1 mg/kg의 처방을 권고하고 있다. 또한 다른 면역억제제 중의 하나인 CsA은 이식 거부반응 고위험군에서 전층각막이식술 후 사용할 경우 거부반응 및 이식실패를 줄인다는 보고들이 있었으나, 연구자에 따라 용량에 대한 기준의 차이가 있었으며 여러 부작용들로 인해 사용에 제한이 있어 왔다.<sup>27-29</sup> CsA의 효과용량에 대한 기준이 없어 기존 연구들에서도 각각 다른 용량을 썼으며 여러 연구에서 이점 보다는 부작용으로 인해 권유되지 않았다. Poon et al<sup>16</sup>의 연구에 따르면, CsA의 혈중농도가 400-600 ug/ml 시 44.9%에서 부작용을 겪으며, 10.2%에서 부작용으로 인해 투약을 중단하였고, 혈액상 수치 상 신장 수치의 상승, 고혈압, 구토 등이 발생한다고 보고한 바 있다. 현재까지 각막이식 거부반응 고위험군에서 수술 후 CsA의 효과 및 적정농도 여부는 정립되어있지 않은 상태로, 본 연구에서는 저용량 CsA으로 부작용을 줄이고 면역억제용량이 아닌 항염증효과를 나타내는 효과를 기대하였다.

이번 연구에서 전체 고위험 환자군에서 저용량 CsA의 복

용여부는 이식실패의 비율과 기간에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 이는 각막이식 후 고용량 CsA 복용에 대한 다른 연구결과들과 일치하는 것으로, 기존의 환자 대조군 및 후향적 연구에서 고용량 CsA 복용이 고위험 각막이식 환자에서 이식실패율을 줄이는데 효과가 있다고 보고되기도 하였으나 최근의 전향적 연구에서는 고용량 CsA 복용과 이식실패율에서 유의한 관련성이 없었다고 보고되었다.<sup>21,30</sup> Shimazaki et al<sup>21</sup>의 연구에 따르면 CsA 복용군은 평균 6개월 동안 혈중 CsA 농도를 600-1000 ng/mL로 유지했을 때, 이식편의 이식실패비율은 CsA 복용군(45%)과 대조군(42%)에서 유의한 차이를 보이지 않은 반면, CsA에 의한 전신부작용은 25%까지 보고되었는데, 저자들은 이러한 부작용 비율을 고려할 때 각막이식환자들에게 경구 CsA를 복용시키지 않는 것이 더 바람직하다고 결론지었다.<sup>21</sup> 이 전신부작용의 비율은 본 연구에서의 전신부작용 5.26%보다 높은 비율로서, 혈중 CsA의 농도의 차이에 기인하는 것으로 생각해볼 수 있다.

또한 Reinhard et al<sup>30</sup>은 고위험 각막이식에서 6개월 동안의 낮은 농도의 CsA (120-150 ng/mL)의 효과에 대한 전향적 연구를 보고한바 있으며, 다른 면역억제제와 CsA를 비교하였다. 이 연구에서 CsA 복용군의 이식실패율은 31%로 본 연구의 이식실패율인 31.6%와 거의 일치하는데 비해, 전신부작용은 41%로 혈중 CsA 농도를 50-100 ng/mL로 유지하려고 하였던 본 연구의 결과에 비해서 여전히 높게 나타났다.

추가적으로 분석하였던 반복 각막이식술을 시행한 환자군에서는 CsA 복용에 따라 이식실패가 줄어들 가능성이 있는 것으로 나타났다. 이 결과는 CsA복용이 반복각막이식에서 단기간에는 이식실패를 줄일 수 있다고 보고한 기존의 결과에 상응하는 점이 있다. Rumelt et al<sup>31</sup>의 연구에 따르면, 반복각막이식군에서 CsA 혈중농도가 200-400 ng/ml가 되도록 1년간 투약했을 때, 평균 26개월 경과관찰시 거부반응과 이식실패율은 각각 CsA 복용군에서 32%와 68%, 대조군에서 66.6%와 92%로 나타났으며, 생존기간은 CsA 복용군이 16.1개월(1-40개월), 대조군이 10.9개월(1-36개월)로 나타났고, 이식실패율에 대한 생존분석에서는 1년 이후에서는 CsA 복용군이 대조군에 비해서 생존율에서 유의한 차이가 없었으나 1년 이내에서는 CsA 복용군이 대조군에 비해서 생존율이 유의하게 높았다.<sup>31</sup> 이 연구의 환자군과 마찬가지로 본 연구에서도 반복 각막이식술을 시행하였던 모든 환자들에서 최소 두 사분면 이상의 각막신생혈관이 있었으며, 이러한 각막신생혈관과 재이식은 각막이식 후 이식실패의 독립적인 주요 위험인자로 보고되어 있다.<sup>32-34</sup>

Rumelt et al<sup>31</sup>의 연구와 이번 연구를 종합해보면, 반복

재이식에서의 CsA 복용은 고용량과 저용량 모두에서 이식실패를 줄이는 효과가 있는 것으로 생각된다. 면역억제제가 주된 기전인 저용량 CsA에서 어떻게 이식실패를 줄일 수 있는지에 대해서는 아직 정확한 기전을 제시하기 어려우나 면역반응을 줄여 공여각막에 대한 각막이식환자의 면역계가 감작되는 확률을 줄이는 효과를 통해서 이식실패를 줄이는데 기여할 수도 있을 것으로 생각된다. 이러한 가정에 대한 정확한 평가와 좀 더 장기적인 CsA를 효과를 파악하기 위해서는 후속연구가 필요하다.

아직 기존문헌에서 고용량 CsA과 저용량 CsA 복용에서 이식실패율과 전신부작용을 직접적으로 비교한 논문은 없으나, 저용량 CsA 복용은 고용량 CsA에 비해 전신부작용을 경험하는 비율이 적고, 부작용에 의해서 CsA 복용을 중단해야 하는 경우가 적을 것으로 생각된다. 따라서 CsA 농도에 따른 이식실패율이 큰 차이가 없다면, 전신부작용을 최소화한 저용량 CsA이 장기적으로 이식편 유지에 도움이 될 가능성이 있다고 생각하며, 역시 이 가설에 대한 후속연구가 필요하다.

본 연구의 제한점은 후향적으로 진행되었다는 점과 추가 분석을 시행했던 2회 이상의 반복각막이식술 군의 대상환자의 수가 적었다는 점 외에, 장기이식에서 투약 2시간 이후의 CsA의 혈중농도가 급성 거부반응의 가능성을 반영하는 중요한 지표로 알려졌으나<sup>35,36</sup> 본 연구에서는 투약 후 측정시간 정확히 지켜지지 않은 경우도 같이 포함되었기 때문에 CsA의 혈중농도의 의미를 해석할 때 제한점이 있을 수 있겠다. 또 다른 제한점으로 36안 중 3명은 양안이 포함되었고 8안은 동일안에서 반복되어 포함되었는데, 이 부분은 통계 결과 해석에 영향을 줄 수 있어 주의가 필요하다. 3명은 양안 모두 대조군으로 분류되었고, 반복 포함된 8안은 모두 대조군에 속하였다가 이식실패 후 재수술시 4안은 대조군으로, 4안은 CsA 복용군으로 포함되었다. 그러나 동일안에서 반복 포함된 경우에는 이전 수술과 재수술 사이에 2년 이상의 시간 간격이 있었기 때문에, 본 저자는 각 수술이 서로에게 영향을 주는 부분이 매우 적을 것이라고 간주하고 각각의 예를 독립된 분석단위로 고려하여 분석을 진행하였다.

결론적으로 각막이식 거부반응 고위험군에서 전층각막이식술 후 저용량 CsA복용은 2년간의 이식성공률의 유의한 증가를 보이지는 않았으나, 2회 이상의 반복각막이식술군에서 이식 성공률의 증가를 보였으며, 부작용 역시 5.3%로 기존 연구들에 비해 적었다. 2회 이상의 반복각막이식술을 받은 각막이식 거부반응 고위험군에서 수술 후 저용량의 CsA복용이 도움이 될 수 있으며, 추가적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- 1) Luengo-Gimeno F, Tan DT, Mehta JS. Evolution of deep anterior lamellar keratoplasty (DALK). *Ocul Surf* 2011;9:98-110.
- 2) Lee WB, Jacobs DS, Musch DC, et al. Descemet's stripping endothelial keratoplasty: safety and outcomes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2009;116:1818-30.
- 3) Keenan TD, Carley F, Yeates D, et al. Trends in corneal graft surgery in the UK. *Br J Ophthalmol* 2011;95:468-72.
- 4) Williams KA, Lowe M, Bartlett C, et al. Risk factors for human corneal graft failure within the Australian corneal graft registry. *Transplantation* 2008;86:1720-4.
- 5) Williams KA, Roder D, Esterman A, et al. Factors predictive of corneal graft survival. Report from the Australian Corneal Graft Registry. *Ophthalmology* 1992;99:403-14.
- 6) Tan DT, Janardhanan P, Zhou H, et al. Penetrating keratoplasty in Asian eyes: the Singapore Corneal Transplant Study. *Ophthalmology* 2008;115:975-82. e1.
- 7) Thompson RW Jr, Price MO, Bowers PJ, Price FW Jr. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2003;110:1396-402.
- 8) Wagoner MD, Ba-Abbad R, Sutphin JE, Zimmerman MB. Corneal transplant survival after onset of severe endothelial rejection. *Ophthalmology* 2007;114:1630-6.
- 9) Joseph A, Raj D, Shanmuganathan V, et al. Tacrolimus immunosuppression in high-risk corneal grafts. *Br J Ophthalmol* 2007;91:51-5.
- 10) Chatel MA, Larkin DF. Sirolimus and mycophenolate as combination prophylaxis in corneal transplant recipients at high rejection risk. *Am J Ophthalmol* 2010;150:179-84.
- 11) Birnbaum F, Mayweg S, Reis A, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) following penetrating high-risk keratoplasty: long-term results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eye (Lond)* 2009;23:2063-70.
- 12) Calne RY, White DJ, Thiru S, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978;2:1323-7.
- 13) Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, et al. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med* 1981;305:266-9.
- 14) Borghi A, Corazza M, Mantovani L, et al. Prolonged cyclosporine treatment of severe or recalcitrant psoriasis: descriptive study in a series of 20 patients. *Int J Dermatol* 2012;51:1512-6.
- 15) Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.
- 16) Poon AC, Forbes JE, Dart JK, et al. Systemic cyclosporin A in high risk penetrating keratoplasties: a case-control study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1464-9.
- 17) Reinhard T, Sundmacher R, Heering P. Systemic cyclosporin A in high-risk keratoplasties. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234 Suppl 1:S115-21.
- 18) Hill JC. The use of systemic cyclosporin a in human corneal transplantation: a preliminary report. *Doc Ophthalmol* 1986;62:337-44.
- 19) Hill JC. Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty. Short-versus long-term therapy. *Ophthalmology* 1994;101:128-33.
- 20) Reinhard T, Sundmacher R, Godehardt E, Heering P. [Preventive systemic cyclosporin A after keratoplasty at increased risk for immune reactions as the only elevated risk factor]. *Ophthalmologie* 1997;94:496-500.
- 21) Shimazaki J, Den S, Omoto M, et al. Prospective, randomized study of the efficacy of systemic cyclosporine in high-risk corneal transplantation. *Am J Ophthalmol* 2011;152:33-9.e1.
- 22) Robert PY, Delbosc B, Preux PM, et al. [Treatment with cyclosporin A, with low doses, in high-risk penetrating keratoplasties. A bi-centric study of 90 cases]. *J Fr Ophtalmol* 1997;20:507-14.
- 23) Boisjoly HM, Tourigny R, Bazin R, et al. Risk factors of corneal graft failure. *Ophthalmology* 1993;100:1728-35.
- 24) Kim EC, Kim MS. Graft Rejection in Penetrating Keratoplasty. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:289-95.
- 25) Weisbrod DJ, Sit M, Naor J, Slomovic AR. Outcomes of repeat penetrating keratoplasty and risk factors for graft failure. *Cornea* 2003;22:429-34.
- 26) Woods JE, Anderson CF, DeWeerd JH, et al. High-dosage intravenously administered methylprednisolone in renal transplantation. A preliminary report. *JAMA* 1973;223:896-9.
- 27) Graham RM. Cyclosporine: mechanisms of action and toxicity. *Cleve Clin J Med* 1994;61:308-13.
- 28) Algros MP, Angonin R, Delbosc B, et al. Danger of systemic cyclosporine for corneal graft. *Cornea* 2002;21:613-4.
- 29) Patel J, Kobashigawa JA. Minimization of immunosuppression: transplant immunology. *Transpl Immunol* 2008;20(1-2):48-54.
- 30) Reinhard T, Reis A, Böhringer D, et al. Systemic mycophenolate mofetil in comparison with systemic cyclosporin A in high-risk keratoplasty patients: 3 years' results of a randomized prospective clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:367-72.
- 31) Rumelt S, Bersudsky V, Blum-Hareuveni T, Rehany U. Systemic cyclosporin A in high failure risk, repeated corneal transplantation. *Br J Ophthalmol* 2002;86:988-92.
- 32) Völker-Dieben HJ, D'Amaro J, Kok-van Alphen CC. Hierarchy of prognostic factors for corneal allograft survival. *Aust N Z J Ophthalmol* 1987;15:11-8.
- 33) 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.
- 34) Anshu A, Lim LS, Htoon HM, Tan DT. Postoperative risk factors influencing corneal graft survival in the Singapore Corneal Transplant Study. *Am J Ophthalmol* 2011;151:442-8.e1.
- 35) Keown P, Kahan BD, Johnston A, et al. Optimization of cyclosporine therapy with new therapeutic drug monitoring strategies: report from the International Neoral TDM Advisory Consensus Meeting (Vancouver, November 1997). *Transplant Proc* 1998;30:1645-9.
- 36) Pescovitz MD, Barbeito R; Simulect US01 Study Group. Two-hour post-dose cyclosporine level is a better predictor than trough level of acute rejection of renal allografts. *Clin Transplant* 2002; 16:378-82.

=ABSTRACT=

## The Efficacy of Low-Dose Systemic Cyclosporine for Graft Failure after Penetrating Keratoplasty in High-Risk Group

Young Joo Cho, MD<sup>1</sup>, Eung Kweon Kim, MD<sup>1,2</sup>, Hyung Keun Lee, MD<sup>1,3</sup>

*Institute of Vision Research, Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine<sup>1</sup>, Seoul, Korea.*

*Institute of Corneal Dystrophy Research, Yonsei University College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Korea.*

*Severance Institute for Vascular and Metabolic Research, Yonsei University College of Medicine<sup>3</sup>, Seoul, Korea*

**Purpose:** To investigate the effect of low-dose systemic cyclosporine A (CsA) in preventing graft failure after high-risk penetrating keratoplasty (PKP).

**Methods:** In this retrospective study, 36 eyes of 25 patients who underwent PKP were evaluated. At 24 months post-operatively, the failure rate in the CsA group (n = 19) was compared to the control group (n = 17). For subgroup analysis, the failure rate in the CsA group (n = 9) and control group (n = 9) was compared in patients who underwent a repeat PKP. The patients' side-effect profile was also collected.

**Results:** The median follow-up in the CsA group was 32.8 months and 28.9 months in the control group. Graft failure occurred in 31.6% CsA patients and in 68.4% control patients ( $p = 0.311$ ). In patients with repeat PKP, the failure rate in the CsA group was significantly lower than the control group (22.2% vs. 77.8%,  $p = 0.018$ ). In one case (5.26%), CsA was discontinued due to gastrointestinal discomfort.

**Conclusions:** Low-dose CsA was not beneficial compared to conventional therapy in high-risk PKP patients. However, in the repeat PKP subgroup, the incidence of graft failure was lower with low-dose CsA than with conventional therapy. Although further study is necessary, adding low-dose CsA might be beneficial for repeat PKP patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(1):13-19

**Key Words:** Corneal graft failure, Cyclosporin A, Penetrating keratoplasty

---

Address reprint requests to **Hyung Keun Lee, MD**  
Department of Ophthalmology, Gangnam Severance Hospital  
#211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea  
Tel: 82-2-2019-3444, Fax: 82-2-3463-1049, E-mail: shadik@yuhs.ac