



백내장수술 중 전방 내 에피네프린과 인도시아닌그린 주입이 각막내피세포에 미치는 영향

Effect of Intracameral Epinephrine and Indocyanine Green Use on Corneal Endothelium during Cataract Surgery

김명애 · 조윤희 · 이형우 · 신기철

Myung Ae Kim, MD, Youn Hye Jo, MD, Hyungwoo Lee, MD, PhD, Ki Cheul Shin, MD, PhD

건국대학교 의학전문대학원 건국대학교병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To investigate the safety of single and combined use of epinephrine and indocyanine green during cataract surgery by evaluating the effects on corneal endothelial cells.

Methods: From January 2017 to October 2021, 121 patients (132 eyes) who underwent cataract surgery were enrolled. Patients were divided into 4 groups: epinephrine (n = 20), indocyanine green (n = 49), epinephrine and indocyanine green combination (n = 12), and control (n = 51). Retrospective medical chart findings and endothelial cell count change data were compared among study groups before and after operation.

Results: Endothelial cell count change (Δ ECC) decreased for all groups; however, a significant difference among groups was not observed ($p = 0.822$). Univariate linear regression showed that Δ ECC was associated with postoperative hexagonality, nuclear sclerosis grade, ultrasound time, and cumulative dissipated energy (beta = -0.216, 0.254, 0.368, 0.351 and $p = 0.013$, $p = 0.003$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Multivariate linear regression showed that Δ ECC was associated with postoperative hexagonality and ultrasound time (beta = -0.215, 0.367, $p = 0.010$, $p < 0.001$).

Conclusions: Factors closely associated with postoperative endothelial cell loss were postoperative hexagonality and ultrasound time. No significant damage to the corneal endothelium was observed when epinephrine and indocyanine green were used alone or in combination. Thus, these agents appear safe for use in this context.

J Korean Ophthalmol Soc 2022;63(2):142-149

Keywords: Combination use, Corneal endothelial cell loss, Epinephrine, Indocyanine green, Ultrasound time

각막내피세포는 각막의 가장 내층에 위치한 세포로, 각

막 내부의 수분을 조절하여 각막의 투명성을 유지하고,¹ 손상 시 재생되지 않는다.^{2,3} 각막내피세포의 개수는 성인 평균 2,000-2,500 cells/mm²로, 출생 후 아동기 3,000-3,500 cells/mm² 정도의 평균 개수를 보이며⁴ 이후로 연평균 0.6%의 비율로 점차 감소하여⁵ 40-90세 평균 2,400 cells/mm² (정상 범위 1,500-3,500 cells/mm²)를 유지한다.^{6,7} 각막내피세포수가 500에서 1,000 cells/mm²인 경우 백내장수술 후 각막내피 부전으로 발전할 가능성이 매우 높으며 최소 400-500 cells/mm²의 세포 수를 유지해야 내피세포의 기능이 유지된다. 내피 수가 300 cells/mm² 이하로 떨어지면 각

■ Received: 2021. 9. 10. ■ Revised: 2021. 11. 11.

■ Accepted: 2022. 1. 17.

■ Address reprint requests to **Ki Cheul Shin, MD, PhD**
 Department of Ophthalmology, Konkuk University Medical Center, #120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea
 Tel: 82-2-2030-8198, Fax: 82-2-2030-5273
 E-mail: dr_shin@hanmail.net

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

© 2022 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.

막내피 부전이 발생하며 각막이식이 필요할 수 있다.^{6,8} 이에 따라 수술 전 각막내피세포수가 500 cells/mm² 이하인 경우 백내장수술은 비교적 신중히 결정할 필요가 있다.

수정체초음파유화술은 각막을 통해 수정체로 접근하며 초음파를 사용하는 침습적인 과정으로, 수술 전후로 각막내피세포수 감소를 유발할 수 있음이 알려져 있다.^{9,10} 각막내피의 심한 손상은 곧 내피 부전으로 이어질 수 있는 바, 이에 영향을 미칠 수 있는 수술 중의 요인을 파악하고 관리하는 것이 중요하다. 그간 다양한 인자와 각막내피세포와의 연관성이 연구되었는데, 인도시아닌그린(indocyanine green), 트리판블루(trypsin blue), 젠티안바이올렛(gentian violet)과 같은 염료는 각막내피에 미치는 영향이 적고 비교적 안전한 것으로 받아들여지고 있다.¹¹⁻¹⁴ 이와 같은 안전성에 근거하여 최근에는 백내장 정도가 심하거나 산동이 제한적인 경우 이러한 염료들로 전낭을 염색하는 방법이 보편적인 기법으로 자리 잡았다. 산동이 잘 되지 않는 경우 에피네프린(epinephrine)을 전방 내에 주입하기도 하는데, 이 또한 각막내피세포에 미치는 영향은 점안용 산동제를 사용하였을 경우와 큰 차이 없는 것으로 알려져 있다.^{15,16} 이처럼 에피네프린과 인도시아닌그린 단독 사용은 그 안전성이 입증되었으나, 두 가지 약물의 중복 사용이 각막내피에 미치는 영향은 아직 연구된 바 없다.

따라서 본 연구에서는 백내장수술 중 에피네프린과 인도시아닌그린을 각각 또는 동시에 사용한 환자들의 수술 전후 각막내피세포수를 측정하고 이를 대조군과 비교하여 약물 사용의 안전성을 확인하고자 하였으며, 수술 전후 각막내피세포수 변화와 연관된 인자를 분석하고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 후향적 연구로, 2017년 1월부터 2021년 10월까지 건국대학교병원에서 동일한 술자에 의해 백내장수술 중 에피네프린이나 인도시아닌그린을 각각 또는 동시에 사용한 환자들 중 수술 전후 각막내피세포수 측정을 완료한 환자를 대상으로 하였다. 에피네프린과 인도시아닌그린의 사용 여부는 백내장의 정도, 산동 정도에 따라 술자의 판단 하에 결정하였고, 수술 중 합병증 발생으로 인공수정체 낭내 고정(in the bag)을 완료하지 못한 경우, 수술 전후 각막내피세포수 측정을 하지 못한 경우는 대상자에서 제외하였다. 또한 각막질환, 녹내장, 포도막염을 진단받은 적이 있거나 이전 안과 수술 과거력이 있는 경우와 같이 기타 안과적 질환으로 각막내피세포에 영향을 미칠 수 있는 경우도 제외하였다. 대조군은 에피네프린과 인도시아닌그린을 사용하지 않은 백내장수술 환자 중 환자군과 나이, 성별을 맞추

어 선정하였다.

모든 환자는 수술 전 최대교정시력, 안압, 세극등현미경 검사, 안저검사를 포함하는 기본 안과 검사를 실시하였으며 비접촉경면현미경(Noncon Robo pachy SP-9000; Konan Medical, Kobe, Japan)을 사용하여 수술 전, 수술 후 3달째 중심각막두께와 각막내피세포수, 세포면적변이계수(coefficient of variation), 육각형세포비율(hexagonality)을 측정하였다. 백내장 정도는 제3차 수정체혼탁도 분류 체계(lens opacities classification system III)에¹⁷ 의거하여 피질 혼탁(cortical opacity, C)을 1-5단계, 핵경화(nuclear sclerosis, N)를 1-6단계, 후낭하혼탁(posterior subcapsular opacity, P)을 1-5단계로 수치화하였다. 시력은 안전수지(counting fingers)=0.01 소수점시력(decimal visual acuity), 안전수동(hand motion)=0.001 소수점시력으로 환산한 후¹⁸ logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) 시력으로 변환하였다. 수술 후 경과 관찰 시에도 검사는 동일하게 시행하였다.

수술은 모두 단일 술자(S.K.C)에 의해 시행되었다. 수술 전 모든 환자는 0.5% tropicamide와 0.5% phenylephrine hydrochloride 혼합 제제(Tropherine[®]; Hanmi Pharm., Seoul, Korea)를 점안하여 산동하였고, 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine[®]; Alcon, Fort Worth, TX, USA)로 국소 점안마취를 실시하였다. 에피네프린(1 mg/mL, 1:1,000; Daihan Pharm Co., Ltd., Seoul, Korea)은 평형염액(balanced salt solution Plus Soln, 500 mL; Alcon Lab., Fort Worth, TX, USA)으로 1:5,000의 농도로 희석하여 사용하였고, 인도시아닌그린(25 mg; Jeil Pharm. Co., Ltd., Seoul, Korea)은 1 mL 주사용수에 녹인 후 4 mL 평형염액으로 희석하여 0.5%의 농도로 사용하였다. 에피네프린은 주절개창을 통해 1.5 mL 가량을 세척하듯 전방에 주입한 후 점탄물질로 대체하였다. 인도시아닌그린은 주절개창을 통해 공기 주입을 먼저 시행한 후 염료를 주사하여 전낭을 염색하였고, 이후 평형염액으로 전방을 씻어 내었다. 주절개창은 이측 2.2 mm로 투명 각막절개를 시행하였고, 수술 중 관류액으로는 평형염액을, 점탄물질로는 sodium hyaluronate 1.5% (hyaluronic acid eye inj, 0.85 mL; Kukje Pharma Co., Ltd., Seongnam, Korea)를 사용하였다. 초음파유화술 장비로는 Centurion[®] Vision System (Alcon Lab., Fort Worth, TX, USA)을 사용하였으며 초음파유화술 기법으로는 분할 정복 방법(divide and conquer)을 사용하였다. 인공수정체는 Akreos (Bausch & Lomb, Rochester, NY, USA) 또는 Acrysof IQ (Alcon Lab., Fort Worth, TX, USA)를 선택하여 사용하였다. 수술 중 각막내피에 영향을 미칠 수 있는 인자로 전체 수술 시간(total time), 초음파 사용 시간(ultrasound time [=phaco time], UST), 초음파 누적 소비에너지(cumulative dissipated energy [CDE]=mean US

power × UST)를 측정하였다.

본 연구는 건국대학교병원 임상 연구윤리심의위원회의 승인을 받았으며(IRB 승인 번호: 2021-07-066) 헬싱키선언을 준수하여 시행하였다. 통계분석은 SPSS version 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 수술 중 에피네프린 사용군, 인도시아닌그린 사용군, 에피네프린과 인도시아닌그린 중복 사용군 그리고 둘 다 사용하지 않은 대조군으로 나누어 군 간 수술 전후 각막내피세포를 포함한 변수들을 비교하였다. 연속변수는 Kruskal-Wallis로 비교 후 Bonferroni correction으로 사후 검정하였고, 명목변수는 카이제곱검정으로 군 간 비교하였다. 단순선형회귀분석으로 백내장수술 후 각막내피세포수 변화에 영향을 미치는 인자를 확인하였고, 변수 중 *p*값이 0.05 이하인 변수들로 다중선형회귀분석을 시행하였다. *p*값이 0.05 미만인 경우

통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

백내장수술 후 3개월째 각막내피세포검사를 시행한 환자 총 121명의 132안을 대상으로 분석하였다. 평균 연령은 72.27 ± 11.20세였고, 남자 53명, 여자 79명이 포함되었다. 전체 환자의 평균 백내장 정도는 피질혼탁 2.10 ± 0.91, 핵경화 2.30 ± 1.49, 후낭하혼탁 1.73 ± 1.17이었으며 수술 전 시력은 평균 0.86 ± 0.87 logMAR, 각막내피세포수는 평균 2,450.64 ± 320.73 cells/mm²로 측정되었다.

132안 중 20안이 에피네프린 사용군이었고, 49안이 인도시아닌그린 사용군, 12안이 에피네프린과 인도시아닌그린 중복 사용군 그리고 51안이 대조군이였다. 각 군별 평균 나

Table 1. Comparison between control, epinephrine, indocyanine green, epinephrine & indocyanine green groups

Characteristic	Control (n = 51)	Epi (n = 20)	ICG (n = 49)	Epi & ICG (n = 12)	<i>p</i> -value*
Age (years)	70.69 ± 1.86	72.58 ± 2.28	72.40 ± 1.74	76.00 ± 2.62	0.412
Sex (male:female)	22:29	4:16	22:27	5:7	0.257 [†]
ECC (cells/mm ²)					
Pre-op	2,423.43 ± 50.66	2,484.74 ± 86.43	2,466.93 ± 43.00	2,407.82 ± 98.47	0.960
Post-op	2,275.57 ± 45.43	2,307.37 ± 76.71	2,251.40 ± 80.97	2,127.55 ± 149.52	0.588
△ECC	147.86 ± 41.09	177.37 ± 62.39	215.53 ± 69.39	280.27 ± 168.95	0.845
IOP (mmHg)					
Pre-op	15.71 ± 0.48	16.47 ± 0.74	16.60 ± 0.50	15.55 ± 0.98	0.379
Post-op	13.81 ± 0.45	13.89 ± 0.83	14.83 ± 0.51	14.36 ± 1.27	0.676
CCT (μm)					
Pre-op	539.98 ± 7.12	558.21 ± 12.84	561.23 ± 7.63	556.00 ± 10.59	0.118
Post-op	557.02 ± 8.16	576.37 ± 10.82	571.35 ± 7.74	549.45 ± 17.04	0.146
BCVA (logMAR)					
Pre-op	0.35 ± 0.04	0.38 ± 0.08	1.44 ± 0.15	1.00 ± 0.27	<0.001 [‡]
Post-op	0.04 ± 0.01	0.09 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.64 ± 0.35	0.035 [‡]
CV					
Pre-op	31.40 ± 1.05	32.58 ± 1.15	34.20 ± 1.49	32.36 ± 2.56	0.757
Post-op	32.10 ± 1.10	30.00 ± 1.44	32.15 ± 1.27	32.55 ± 1.73	0.823
6A (%)					
Pre-op	57.83 ± 2.23	57.79 ± 2.41	53.93 ± 2.01	55.27 ± 2.59	0.398
Post-op	55.12 ± 2.18	63.68 ± 3.37	55.33 ± 2.26	54.82 ± 3.58	0.152
Cataract grading					
C	1.77 ± 0.10	1.84 ± 0.14	2.58 ± 0.16	2.09 ± 0.25	<0.001 [‡]
N	1.39 ± 0.13	1.71 ± 0.19	3.08 ± 0.25	3.23 ± 0.38	<0.001 [‡]
P	1.49 ± 0.14	1.21 ± 0.18	2.30 ± 0.21	2.05 ± 0.27	0.004 [‡]
Intraoperative factors					
Total time (seconds)	626.62 ± 18.11	740.32 ± 76.43	867.70 ± 48.60	1,012.64 ± 167.32	<0.001 [‡]
Phaco time (seconds)	59.57 ± 2.83	66.29 ± 5.25	89.99 ± 6.10	88.31 ± 11.00	<0.001 [‡]
CDE (power × seconds)	11.70 ± 0.82	12.85 ± 1.28	20.71 ± 1.95	22.19 ± 3.86	<0.001 [‡]

Values are presented as mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

Epi = epinephrine; ICG = indocyanine green; ECC = endothelial cell count; Pre-op = preoperation; Post-op = postoperation; △ECC = preoperative ECC-postoperative ECC; IOP = intraocular pressure; CCT = central corneal thickness; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution; CV = coefficient of variation in cell size; 6A = hexagonal cell ratio; C = cortical opacity; N = nuclear sclerosis; P = posterior subcapsular opacity; CDE = cumulative dissipated energy.

*Kruskal-Wallis test; [†]chi-squared test; [‡]statistical significance at the *p* < 0.05 level.

이의 유의한 차이는 없었으며($p=0.412$), 수술 전후 각막내피세포수의 변화량(Δ ECC, 수술 전 각막내피세포수-수술 후 각막내피세포수)을 분석하였을 때 각막내피세포수는 모든 군에서 수술 후 감소되는 양상이었으나 각 군 간 유의한 차이는 보이지 않았고($p=0.845$), 수술 전후 안압과 중심각막두께 또한 각 군 간 차이는 관찰되지 않았다($p=0.379$, $p=0.676$, $p=0.118$, $p=0.146$) (Table 1).

수술 전 최대교정시력은 인도시아닌그린군이 에피네프린군과 대조군에 비해($p<0.001$, $p<0.001$), 중복 사용군이 대조군에 비해 유의하게 낮았다($p=0.008$). 수술 후 최대교정시력은 중복 사용군이 대조군에 비해 유의하게 낮았다($p=0.007$). 피질혼탁 정도는 인도시아닌그린군이 에피네프린군과 대조군에 비해 높았으며($p=0.004$, $p<0.001$), 핵경화 정도는 인도시아닌그린군과 중복 사용군이 모두 에피네프린군과 대조군에 비해 높았다($p=0.001$, $p<0.001$, $p=0.005$, $p<0.001$). 후낭하혼탁 정도는 인도시아닌그린군이 대조군에 비해 높았다($p=0.005$). 전체 수술 시간, 초음파 사용 시간, 초음파 누적소비에너지의 세 인자는 모두 인도시아닌그린군과 대조군, 중복 사용군과 대조군 간에 유의한 차이가 있었다. 전체 수술 시간과 초음파 사용 시간은 인도시아닌그린군과 중복 사용군이 대조군에 비해 길었으며($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$), 초음파 누적소비에너지(CDE, $\text{power} \times \text{s}$)는 인도시아닌그린군과 중복 사용군이 대조군에 비해 높았다($p<0.001$, $p<0.001$) (Table 2).

수술 전후 각막내피세포수 변화량(Δ ECC)과 연관된 인자를 단순회귀분석으로 확인한 결과, 수술 후 육각형세포비율, 백내장 핵경화 정도, 초음파 사용 시간, 초음파 누적소비에너지의 네 인자가 유의한 연관성을 보였다($p=0.013$, $p=0.004$, $p<0.001$, $p<0.001$). 이들을 대상으로 다중회귀분

석을 실시한 결과, 최종적으로 각막내피세포수 변화량에 유의하게 영향을 미치는 인자는 수술 후 육각형세포비율, 초음파 사용 시간($p=0.010$, $p<0.001$)으로, 수술 후 육각형세포비율이 낮을수록, 초음파 시간이 늘어날수록 수술 전에 비해 수술 후 각막내피세포수는 더욱 감소하였다. 이외의 인자는 유의한 연관성이 없었다(Table 3).

고 찰

본 연구에서는 백내장수술 시 에피네프린과 인도시아닌그린 단독 혹은 중복 사용이 수술 후 각막내피세포에 미치는 영향에 대해 알아보았다. 수술 전후 각막내피세포 감소량은 각 군 간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났는데, 이는 기존의 연구들을¹¹⁻¹⁶ 통해 밝혀진 에피네프린과 인도시아닌그린의 안정성을 다시금 입증할 수 있는 근거이다. 하지만 그동안 에피네프린과 인도시아닌그린을 함께 사용하는 경우에도 안전한지에 대한 연구는 없었고, 이번 연구를 통해 두 약물의 중복 사용 시에도 각막내피세포 손상이 두드러지지 않는다는 사실을 확인하였다.

각막내피세포는 인도시아닌그린의 농도에 영향을 받는 것으로 알려져 있는데, 인도시아닌그린 0.5%를 사용한 Horiguchi et al¹¹의 연구에 의하면 각막내피세포수 감소는 저명하지 않았다. 하지만 Chang et al¹⁹의 연구에서 토끼의 각막내피세포를 인도시아닌그린 농도별로 1분간 노출 시 농도가 0.50% 이상일 경우 세포독성이 급격히 증가하였고, 0.25%인 경우에도 노출 시간이 길어지면 세포독성이 증가하는 모습을 보였다. 따라서 인도시아닌그린은 적절한 농도로 노출 시간을 최소화하여 사용하는 것이 중요할 것으로 보인다. 또한 직접적으로 인도시아닌그린이 각막내피에

Table 2. Post-hoc analysis between control, epinephrine, indocyanine green, epinephrine & indocyanine green groups

Characteristic	1:2*	1:3*	1:4*	2:3*	2:4*	3:4*
Pre-op BCVA (logMAR)	0.990	<0.001 [†]	0.008 [†]	<0.001 [†]	0.029	0.111
Post-op BCVA (logMAR)	0.120	0.050	0.007 [†]	0.850	0.255	0.169
Cataract grading						
C	0.940	<0.001 [†]	0.166	0.004 [†]	0.289	0.229
N	0.173	<0.001 [†]	<0.001 [†]	0.001 [†]	0.005 [†]	0.919
P	0.546	0.005 [†]	0.024	0.013	0.019	0.817
Intraoperative factors						
Total time (seconds)	0.064	<0.001 [†]	<0.001 [†]	0.094	0.191	0.855
Phaco time (seconds)	0.144	<0.001 [†]	0.001 [†]	0.013	0.029	0.779
CDE (power × seconds)	0.278	<0.001 [†]	<0.001 [†]	0.011	0.009	0.555

Based on the results in Table 1, post-hoc analysis was performed in categories with $p < 0.05$ level (Bonferroni correction).

Pre-op = preoperation; Post-op = postoperation; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution; C = cortical opacity; N = nuclear sclerosis; P = posterior subcapsular opacity; CDE = cumulative dissipated energy.

* 1: control group, 2: epinephrine group, 3: indocyanine green group, 4: epinephrine and indocyanine green both used group; [†]statistical significance at the $p < 0.0083$ level.

닿을 경우 손상 위험은 높아지므로, 인도시아닌그린으로 전방 염색 시 염료의 접촉을 최소화하기 위해 방수를 공기 방울로 치환하고 사용할 것을 권유하였다. 다만 각막내피에는 공기 독성도 일부 영향을 미치는 관계로^{20,21} 이를 대신해 평형염액이나 점탄물질(ophthalmic viscosurgical device)을 사용하는 것도 연구된 바 있다.^{22,23}

이번 연구에서는 회귀분석을 통해 수술 전후 각막내피세포수 변화가 약물 사용보다는 수술 후 육각세포비율, 초음파 시간과 연관이 있음을 알 수 있었다. 분석 결과, 수술 후 육각형세포비율이 낮은 경우에 각막내피수는 감소하는 것으로 나타났으나 육각형세포비율은 직접적으로 각막내피세포수를 감소시키는 요인이 아닌 각막내피세포수 감소에 동반된 변화로 보는 것이 타당하다. 따라서 이를 제외하면 수술 후 각막내피세포수 감소량은 다른 요인들보다는 초음

파 사용 시간의 증가와 밀접한 연관이 있으며, 이는 이전 Walkow et al²⁴, Dick et al²⁵ 등의 연구와 같다. 이러한 결과를 바탕으로, 백내장수술 시 에피네프린과 인도시아닌그린을 함께 사용하는 것이 각막내피세포수를 감소시키는 데에 큰 영향을 미치지 않았으며 기존의 연구와 같이 초음파 사용 시간을 줄이는 것이 각막내피 보호에 도움이 된다는 것을 재차 확인하였음에 본 연구의 의의가 있다.

초음파 에너지와 관련해서는 여러 연구가 서로 상이한 결과를 보이는데,²⁴⁻²⁷ Dick et al²⁵의 연구에 의하면 백내장수술 후 각막내피세포수 감소량은 수술 2-5일째 가장 높았으며 시간이 지나며 일부 회복되는 양상으로 초음파 사용 시간이 길수록, 초음파 에너지가 높을수록 감소량은 더 높았다. Hayashi et al²⁷ 또한 단순선형회귀분석에서 초음파 에너지는 각막내피세포수 감소량과 연관성이 있음을 확인

Table 3. Linear regression analyses to identify factors associated with Δ ECC

	Univariable			Multivariable		
	β	95% CI	p-value	β	95% CI	p-value
Age (years)	0.151	-0.673 to 10.316	0.085			
Sex	-0.004	-123.715 to 129.272	0.965			
IOP (mmHg)						
Pre-op	-0.022	-22.246 to 17.240	0.802			
Post-op	-0.011	-20.231 to 17.767	0.898			
CCT (μ m)						
Pre-op	-0.155	-2.573 to 0.180	0.088			
Post-op	-0.020	-1.447 to 1.162	0.829			
BCVA (logMAR)						
Pre-op	0.115	-23.745 to 118.198	0.190			
Post-op	0.066	-96.794 to 214.762	0.455			
CV						
Pre-op	0.125	-2.149 to 13.681	0.152			
Post-op	0.065	-5.408 to 11.869	0.461			
6A (%)						
Pre-op	-0.020	-5.308 to 4.199	0.818			
Post-op	-0.216	-9.591 to -1.151	0.013*	-0.215	-9.524 to -1.351	0.010*
Cataract grading						
C	0.128	-17.689 to 118.840	0.145			
N	0.256	21.649 to 104.778	0.003*	N/A	N/A	N/A
P	0.074	-30.811 to 76.469	0.401			
Intraoperative factors						
Total time (seconds)	0.152	-0.029 to 0.369	0.094			
Phaco time (seconds)	0.351	1.970 to 5.424	<0.001*	0.341	1.899 to 5.318	<0.001*
CDE (power \times seconds)	0.343	5.784 to 16.424	<0.001*	N/A	N/A	N/A
Agents used						
Epi	0.042	-109.338 to 179.790	0.631			
ICG	0.067	-75.811 to 172.371	0.443			
Epi+ICG	0.080	-114.954 to 315.038	0.359			

ECC = endothelial cell count; Δ ECC = preoperative ECC-postoperative ECC; CI = confidence interval; IOP = intraocular pressure; Pre-op = preoperation; Post-op = postoperation; CCT = central corneal thickness; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution; CV = coefficient of variation in cell size; 6A = hexagonal cell ratio; C = cortical opacity; N = nuclear sclerosis; N/A = not available; P = posterior subcapsular opacity; CDE = cumulative dissipated energy; Epi = epinephrine; ICG = indocyanine green. *Statistical significance at the $p < 0.05$ level.

하였다. 다만 이 연구에서는 초음파 사용 시간은 변수로 다루지 않았다. 반대로 Walkow et al²⁴의 연구에서는 초음파 사용 시간, 초음파 에너지, 전체 수술 시간 중 각막내피세포수 감소량과 유의미하게 연관된 인자는 초음파 사용 시간으로, 초음파 에너지와 전체 수술 시간은 관계가 없는 것으로 나타났다. Zetterström and Laurell²⁶의 연구에 따르면 초음파 사용 시간과 초음파 에너지 모두 각막내피세포수 감소량과 연관성이 없었다. 본 연구의 경우 초음파 누적소비에너지는, 단순선형회귀분석에서는 각막내피세포수 감소량에 영향을 미치는 인자로 나타났으나, 다중선형회귀분석에서 초음파 사용 시간 및 백내장 정도를 보정한 후에는 각막내피세포변화에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다. 이는 Storr-Paulsen et al¹⁰의 연구에서 두 가지 백내장수술 방법 중 초음파 백내장 조각기 방법(phaco-chop)이 분할 정복 방법(divide-and-conquer)보다 전체 사용 초음파 에너지가 유의하게 적음에도 불구하고 두 기법 간의 각막내피 손상은 정도가 비슷하다는 결론을 얻은 것처럼, 에너지의 총량은 각막내피 손상 정도와 연관이 적다는 내용과 일맥상통한다.

본 연구에서 최대교정시력 등 수술 전 기본 인자들은 인도시아닌을 사용한 환자들(인도시아닌그린군, 중복 사용군)과 사용하지 않은 환자들(대조군, 에피네프린군) 간의 유의한 차이를 보였다. 이는 백내장수술 과정에서 인도시아닌그린은 진행된 백내장의 전방 염색을 목적으로 사용하기 때문에 인도시아닌그린을 사용한 군이 여타 군들과 비교해 수술 전 최대교정시력이 낮고, 백내장 정도가 심한 것은 이러한 특성이 반영된 것임을 알 수 있다. 이는 수술 중 요인들과도 밀접한 연관이 있는데, 인도시아닌그린을 사용한 경우는 높은 정도의, 또는 고난도의 백내장이 주를 이룰 것이므로 이러한 사실은 인도시아닌그린을 사용한 군들이 다른 군들에 비해 전체 수술 시간과 초음파 사용 시간이 더 길고 누적소비에너지로 대변할 수 있는 초음파 사용량이 높다는 본 연구의 결과를 뒷받침해줄 수 있다.

수술 후 중심각막두께는 일시적으로 증가하는 것으로 알려져 있는데,²⁸ 본 연구에서 수술 후 평균 3개월째 측정된 중심각막두께는 네 군 모두에서 전반적으로 증가하는 모습을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. Perone et al²⁸의 연구에 의하면 수술 두 시간 후 수술 전에 비해 1.8% 증가, 이후 점차 감소하는 것으로 나타났다. 수술 전후의 중심각막두께와 각막내피세포수의 연관성을 분석한 Ventura et al²⁹의 연구에서는, 중심각막두께는 수술 후 3-12개월 이후에는 수술 전 수치로 되돌아갔으며, 중심각막두께와 각막내피세포수의 유의한 연관성은 발견되지 않았다. 수술 후 3개월째 중심각막두께의 증가 이유에 대해서는 추가적

인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

각막부종 또는 각막내피손상은 관류액과 점탄물질의 종류와도 연관이 있다. Jousseaume et al³⁰은 관류액으로 링거 용액(Ringer's solution)과 평형염액을 사용한 군 간의 비교를 통해 장기적으로는 큰 차이가 없었으나 단기적으로는 평형염액을 사용하였을 때에 링거 용액을 사용하는 경우보다 각막부종이 덜 발생한다는 사실을 발표하였다. Holzer et al³¹은 5 종류 점탄물질 - OcuCoat, Celofast (hydroxypropyl methylcellulose 2.0%), Viscoat (sodium hyaluronate 3.0%-chondroitin sulfate 4.0%), Healon GV (sodium hyaluronate 1.4%), Healon5 (sodium hyaluronate 2.3%) - 이 각막내피세포에 미치는 영향을 분석하였는데, 5 종류 모두에서 각막내피세포수의 감소가 관찰되었고 이 중 그 정도가 가장 덜한 것은 Healon5인 것으로 밝혀졌다. 이번 연구에서는 모든 환자에서 관류액으로 평형염액, 점탄물질로 sodium hyaluronate 1.5%를 사용하여 이들이 연구 결과에 미치는 영향은 없을 것이다.

이외에도 수술 중 각막내피세포에 영향을 미치는 요인으로 절개 방향과 절개창 너비를 고려할 수 있다. 이 중 각막의 절개 방향(상측 또는 이측)은 각막내피세포와 연관이 없는 것으로 알려져 있다.²⁴ 절개창의 너비에 대해 Dick et al²⁵은 절개창 5.0 mm와 3.5 mm를 비교하였으며 각막내피세포수 감소량은 7.9%에서 6.7%로 줄어들음을 확인하였다. 그러나 미세소절개 백내장수술(micro incision cataract surgery)이 도입된 후 절개창은 2 mm 전후로 작아졌고, Bang et al³²이 전안부 빛간섭단층촬영을 이용하여 절개창 2.2 mm와 2.8 mm의 구조적 분석을 실시한 결과, 절개창 너비가 좁을수록 각막내피 비접합과 테스메막박리 정도가 증가하는 것으로 나타나, 넓은 절개창에 비해 각막내피 구조의 안정성 유지에 취약한 것으로 나타났다. 그러나 Shin et al³³, Ghim et al³⁴의 연구에 의하면 초음파 방식에 관계없이 절개창 2.2 mm와 2.8 mm 사이에서 각막내피세포수의 유의미한 차이는 발견되지 않았다. 본 연구에서는 한 명의 술자가 동일한 절개 방향과 절개창 너비로 수술하여 수술 결과에 미치는 영향은 없을 것이다.

본 연구의 제한점은 후향적 연구이며, 수술 전과 수술 후 3개월째만 각막내피세포수를 측정하여 시간에 따른 각막내피세포변화의 경향성을 파악할 수 없었다는 점, 전체적인 대상자 수가 적은 점, 에피네프린과 인도시아닌그린 중복 사용군의 대상자 수가 상대적으로 적다는 점이 있다. 또한, 비교군 간의 핵경화 정도와 같이 각막내피세포수에 영향을 미칠 수 있는 인자가 동등하지 않았기에, 향후 연구에서 백내장 정도가 유사한 환자군들에서 약제의 단독 사용과 중복 사용에 따른 각막내피세포의 변화를 관찰할 계획이다.

그럼에도 불구하고 본 연구를 통해 백내장수술 중 사용하는 에피네프린과 인도시아닌그린은 단독 또는 중복 사용 시에도 각막내피의 손상을 저명하게 일으키지 않으며, 수술 후 각막내피세포수 감소와 밀접히 연관된 인자는 초음파 사용 시간으로 이를 단축하는 것이 각막내피손상을 줄일 수 있는 주요 요인으로 확인되었다. 따라서 본 연구의 결과는 이 두 가지 약제를 중복 사용함에 있어 각막내피세포손실에 대한 술자의 부담을 줄여줄 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

- 1) Tuft SJ, Coster DJ. The corneal endothelium. *Eye (Lond)* 1990;4 (Pt 3):389-424.
- 2) Murphy C, Alvarado J, Juster R, Maglio M. Prenatal and postnatal cellularity of the human corneal endothelium. A quantitative histologic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:312-22.
- 3) Joyce NC. Proliferative capacity of corneal endothelial cells. *Exp Eye Res* 2012;95:16-23.
- 4) Nucci P, Brancato R, Mets MB, Shevell SK. Normal endothelial cell density range in childhood. *Arch Ophthalmol* 1990;108:247-8.
- 5) Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:779-82.
- 6) American Academy of Ophthalmology. Corneal endothelial photography. Three-year revision. *Ophthalmology* 1997;104:1360-5.
- 7) Hoffer KJ, Kraff MC. Normal endothelial cell count range. *Ophthalmology* 1980;87:861-6.
- 8) Hoffer KJ. Corneal decomposition after corneal endothelium cell count. *Am J Ophthalmol* 1979;87:252-3.
- 9) Bourne RR, Minassian DC, Dart JK, et al. Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery. *Ophthalmology* 2004;111:679-85.
- 10) Storr-Paulsen A, Norregaard JC, Ahmed S, et al. Endothelial cell damage after cataract surgery: divide-and-conquer versus phaco-chop technique. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:996-1000.
- 11) Horiguchi M, Miyake K, Ohta I, Ito Y. Staining of the lens capsule for circular continuous capsulorrhexis in eyes with white cataract. *Arch Ophthalmol* 1998;116:535-7.
- 12) Chung CF, Liang CC, Lai JS, et al. Safety of trypan blue 1% and indocyanine green 0.5% in assisting visualization of anterior capsule during phacoemulsification in mature cataract. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:938-42.
- 13) Dada VK, Sharma N, Sudan R, et al. Anterior capsule staining for capsulorrhexis in cases of white cataract: comparative clinical study. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:326-33.
- 14) Holley GP, Alam A, Kiri A, Edelhauser HF. Effect of indocyanine green intraocular stain on human and rabbit corneal endothelial structure and viability. An in vitro study. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:1027-33.
- 15) Lundberg B, Behndig A. Intracameral mydriatics in phacoemulsification cataract surgery - a 6-year follow-up. *Acta Ophthalmol* 2013;91:243-6.
- 16) Teoh LS, Foo SW, Mansurali VN, et al. Evaluation of corneal endothelial cell loss after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery with intracameral phenylephrine. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6:318-25.
- 17) Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The longitudinal study of cataract study group. *Arch Ophthalmol* 1993;111:831-6.
- 18) Holladay JT. Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg* 1997;13:388-91.
- 19) Chang YS, Tseng SY, Tseng SH, et al. Comparison of dyes for cataract surgery. Part 1: cytotoxicity to corneal endothelial cells in a rabbit model. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:792-8.
- 20) Kim EK, Cristol SM, Geroski DH, et al. Corneal endothelial damage by air bubbles during phacoemulsification. *Arch Ophthalmol* 1997;115:81-8.
- 21) Ozturk F, Osher RH. Capsular staining: recent developments. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:42-4.
- 22) Marques DM, Marques FF, Osher RH. Three-step technique for staining the anterior lens capsule with indocyanine green or trypan blue. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:13-6.
- 23) Wong VW, Lai TY, Lee GK, et al. A prospective study on trypan blue capsule staining under air vs under viscoelastic. *Eye (Lond)* 2006;20:820-5.
- 24) Walkow T, Anders N, Klebe S. Endothelial cell loss after phacoemulsification: relation to preoperative and intraoperative parameters. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:727-32.
- 25) Dick HB, Kohlen T, Jacobi FK, Jacobi KW. Long-term endothelial cell loss following phacoemulsification through a temporal clear corneal incision. *J Cataract Refract Surg* 1996;22:63-71.
- 26) Zetterström C, Laurell CG. Comparison of endothelial cell loss and phacoemulsification energy during endocapsular phacoemulsification surgery. *J Cataract Refract Surg* 1995;21:55-8.
- 27) Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Risk factors for corneal endothelial injury during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 1996;22:1079-84.
- 28) Perone JM, Boiche M, Lhuillier L, et al. Correlation between postoperative central corneal thickness and endothelial damage after cataract surgery by phacoemulsification. *Cornea* 2018;37:587-90.
- 29) Ventura AC, Wälti R, Böhnke M. Corneal thickness and endothelial density before and after cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2001;85:18-20.
- 30) Joussem AM, Barth U, Cubuk H, Koch H. Effect of irrigating solution and irrigation temperature on the cornea and pupil during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:392-7.
- 31) Holzer MP, Tetz MR, Auffarth GU, et al. Effect of Healon5 and 4 other viscoelastic substances on intraocular pressure and endothelium after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:213-8.
- 32) Bang JW, Lee JH, Kim JH, Lee DH. Structural analysis of different incision sizes and stromal hydration in cataract surgery using anterior segment optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol* 2015;29:23-30.
- 33) Shin KS, Lee JE, Choi SH. Influences on astigmatism and corneal endothelium using two different incision sizes and mode of phacoemulsification. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:237-44.
- 34) Ghim WH, Shin YK, Cho KJ. Comparison of clinical results between 2.2 mm and 2.8 mm incision cataract surgery using ellipsoidal ultrasound. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:19-24.

= 국문초록 =

백내장수술 중 전방 내 에피네프린과 인도시아닌그린 주입이 각막내피세포에 미치는 영향

목적: 백내장수술 중 에피네프린과 인도시아닌그린, 그리고 이 두 약물의 중복 사용이 수술 후 각막내피세포수에 미치는 영향에 대해 확인하여 그 안전성에 대해 알아보고자 한다.

대상과 방법: 2017년 1월부터 2021년 10월까지 백내장수술을 받은 121명의 132안을 대상으로 에피네프린 사용군(n=20), 인도시아닌그린 사용군(n=49), 중복 사용군(n=12), 대조군(n=51)으로 나누어 후향적 의무기록을 분석하였다. 각 군별로 수술 전후 각막내피세포수 변화를 비교하였으며, 이와 연관된 인자를 분석하였다.

결과: 수술 전후 각막내피세포수 변화량(endothelial cell count change, Δ ECC) 비교 시 각막내피세포수는 모든 군에서 수술 후 감소되는 양상이었으나 각 군 간 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.845$). 단순회귀분석에서 Δ ECC와 유의하게 연관된 인자는 수술 후 육각형세포비율, 백내장 핵경화 정도, 초음파 사용 시간, 초음파 누적소비에너지(beta=-0.216, 0.256, 0.351, 0.343, $p=0.013$, $p=0.003$, $p<0.001$, $p<0.001$)로, 다중회귀분석 시 Δ ECC에 유의하게 영향을 미치는 인자는 수술 후 육각형세포비율, 초음파 사용 시간(beta=-0.215, 0.367, $p=0.010$, $p<0.001$)으로 나타났다.

결론: 수술 후 각막내피세포수 감소와 밀접하게 연관된 인자는 수술 후 육각형세포비율, 초음파 사용 시간이었다. 에피네프린과 인도시아닌그린은 단독 또는 중복 사용 시 수술 후 각막내피세포의 유의한 손상은 관찰되지 않았으므로 안전하게 사용할 수 있을 것으로 판단된다.

<대한안과학회지 2022;63(2):142-149>

김명애 / Myung Ae Kim

건국대학교 의학전문대학원 건국대학교병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Konkuk University Medical Center,
Konkuk University School of Medicine

