

진행성 원추각막 및 굴절수술 후 각막확장증 환자의 각막콜라겐 가속교차결합술 시행 후 임상결과

Corneal Collagen Crosslinking in Progressive Keratoconus

홍경의 · 황웅주 · 정소향 · 주천기

Kyung Euy Hong, MD, Woong-Joo Whang, MD, PhD, So Hyang Chung, MD, PhD, Choun-Ki Joo, MD, PhD

가톨릭대학교 의과대학 안과 및 시과학교실

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

Purpose: To report the clinical efficacy and safety of progressive keratoconic eyes in Korean patients treated with accelerated corneal cross-linking.

Methods: This retrospective study focused on progressive keratoconic eyes in Korean patients that underwent accelerated corneal cross-linking from February 2015 to October 2015. Keratoconus was diagnosed in 45 eyes in 30 patients. After accelerated corneal cross-linking with VibeX rapid solution, best corrected visual acuity, maximum keratometry, mean keratometry, corneal thickness, corneal astigmatism, and endothelial cell count were measured at the preoperative visit and post operation 1 week, 1 month, 3 months, and 6 months.

Results: Best corrected visual acuity (log MAR) was 0.51 ± 0.23 at pre operation and 0.51 ± 0.26 at post operation 6 months, showing no improvement. The maximum keratometry measured with Auto K, Pentacam, and Orbscan II at pre operation was 49.11 ± 4.5 D, 48.37 ± 3.31 D, and 48.98 ± 4.88 D and changed to 49.29 ± 4.34 D, 46.99 ± 3.63 D, and 47.01 ± 3.62 D post-operatively, respectively. Only Pentacam and Orbscan II measurements showed a statistically significant decrease ($p < 0.05$). Corneal thickness (at the thinnest area) was measured with Pentacam and Orbscan II; pre-operative and post-operative 6 month data showed changes from 485 ± 26.27 and 479.24 ± 27.89 to 471.64 ± 27.12 and 472.52 ± 25.36 , respectively. Only the Pentacam method resulted in a statistically significant decrease. Endothelial cell count was measured with confocal microscopy and showed a statistically significant difference between pre-operative $2,857 \pm 390.49/\text{mm}^2$ and post-operative 6 month $2,639.21 \pm 249.92/\text{mm}^2$.

Conclusions: This 6-month follow-up study of Korean keratoconus patients who underwent accelerated corneal cross-linking indicates that the method is effective in stabilizing the progression of keratoconus, according to maximum keratometry change. With regard to endothelial cell count change, further long-term evaluation is required. Other than endothelial cell count change, this procedure is expected to show long-term safety comparable to that of conventional corneal cross-linking.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(11):1714-1722

Keywords: Corneal collagen cross-linking, Keratoconus, Keratometry

■ Received: 2016. 5. 19. ■ Revised: 2016. 7. 29.

■ Accepted: 2016. 11. 1.

■ Address reprint requests to Choun-Ki Joo, MD, PhD
Department of Ophthalmology, The Catholic University of
Korea Seoul St. Mary's Hospital, #222 Banpo-daero, Seocho-gu,
Seoul 06591, Korea
Tel: 82-2-2258-1188, Fax: 82-2-599-1173
E-mail: ckjoo@catholic.ac.kr

원추각막은 비염증성의 진행을 하는 확장성 각막 질환으로 각막의 옆축을 따라서 기질층의 얇아짐과 약화가 특징인 질환이다. 이는 전방 그리고 후방의 각막 굴곡의 변이의 원인이 된다. 시력의 소실을 유발시키는 원인으로는 주로 불규칙 난시와 근시가 있으며, 이차적 원인으로는 각막의 상흔에 의해서 나타나기도 한다.¹

© 2016 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.

각막 콜라겐 교차결합술은 리보플라빈이 각막의 기질층에 흡수가 되게 한 뒤, 자외선A에 노출시킴으로 인해서 얻을 수 있는 치료적인 기법이다. 이러한 치료는 각막의 물리적인 강도를 증가시켜서 원추각막의 진행을 늦출 수 있고, 추후 각막이식 수술을 필요로 하는 상태를 지연시키거나 피하기 위한 것이 궁극적인 목적이다.^{2,4}

현재까지는 진행성 원추각막에 있어서 임상적으로 유일하게 효과적이고 안정성이 확보된 치료는 전통적 각막 콜라겐 교차결합술이 있다. 이는 각막의 경도 증가를 유발시켜 원추각막의 진행을 막는 것을 목적으로 하는 치료이다.^{2,5}

각막 콜라겐 교차결합술을 사용하여 각막의 조직을 강화시키는 것의 이론적 바탕은 다음과 같다. 원추각막인 각막에서 생체역학적으로 약화된 구조는 상대적인 공유결합의 결핍이 콜라겐 분자들 사이에서 발생했기 때문이라는 것이다. 그리고 광화학적으로 각막내의 콜라겐 분자 사이의 네트워크를 비타민B2 (리보플라빈)와 긴 파장의 자외선 A (370 nm)를 이용하여 교차 결합되게 유발시켜서 원추각막의 치료가 가능하게 된다. 과거에 콜라겐 교차결합술을 이용한 실험이 토끼의 각막 조직과 인간의 각막 조직에서 이루어졌으며, 결과적으로 각막 조직에서 생화학적, 생체역학적 변화가 확인되어, 콜라겐 교차결합술을 원추각막에 치료적으로 이용할 경우, 질병의 경과를 변경할 수 있는 영향력이 있다고 제안되었다.^{6,7}

각막 콜라겐 교차결합술 치료의 표준 규약은 Wollensak et al²에 의해 임상적으로 처음 시행되었는데, 각막의 중심부를 7.0 mm를 표면 절제한 뒤, 리보플라빈을 점안하였으며 30여분간 370 nm의 자외선A에 3 mW/cm²의 에너지로 노출시키는 것으로 이루어진다. 4년여간의 치료 후 경과를 보았을 때, 상기 치료는 각막 기질의 두께가 400 μ m 이상인 환자에서 시행될 경우 각막내피세포의 독성을 비추어 봤을 때 안전하며, 원추각막 진행의 지연과 시력의 호전, 각막지형도의 수치들의 호전이 일관되게 획득됨을 확인할 수 있었다.³

그러나 임상적으로 치료에 요구되는 자외선A의 조사 시간과 자외선 노출 이전에 선행되어야 하는 리보플라빈이 각막의 기질층에 균등하게 흡수되는 데 필요한 점안 시간 등으로 인해, 치료 전체 소요시간이 1시간을 넘기는 단점이 있었다.^{6,8} 이후 전통적 각막 콜라겐 교차결합술에서 동반될 수 있는 감염성 각막염과 기질층의 흐릿해지는 증상 등을 막고, 수술 소요시간을 줄이기 위해 새로운 기법들이 소개되었다.⁹ 새롭게 소개된 가속 각막 콜라겐 교차결합술은 보다 더 짧은 시간 동안 높은 수치의 복사 조도로 자외선 A를 조사함으로써 인해 이루어질 수 있다.¹⁰

가속 각막 콜라겐 교차결합술의 안전성과 효과는 Bunsen-

Roscoe의 상호성 법칙에 의해 예측 가능하였으며, 이는 각막 내피세포의 자외선 A로 인한 세포독성 임계치는 복사 조도를 증가시킬 시 자외선 노출 시간을 줄임으로 동일하게 유지되기 때문이다.¹¹ 2010년도에는 5.4 J/cm²로 조사량을 유지하면서 자외선 A 노출 시간을 줄이기 위한 가속 각막 콜라겐 교차결합술 치료의 표준 규약이 몇 가지 소개되었다. 그러나 임상적, 실험적 결과가 일관되지 않게 나오는 양상을 보였다.¹²⁻¹⁴

또한 최근 국내에서 원추각막을 대상으로 전통적 각막 콜라겐 교차결합술의 임상 결과가 보고되고 있으나, 30 mW/cm² 가속 각막 콜라겐 교차결합술(총 표면 노출량 7.2 J/cm²)을 이용한 결과는 아직까지 발표된 바 없었다. 따라서 본 연구에서는 진행하는 원발성 원추각막 및 굴절 수술 후 각막확장증에서 가속 각막 콜라겐 교차결합술의 효과를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 원추각막으로 진단을 받은 환자 중 원추각막이 진행되는 것으로 확인된 총 30명의 45안을 대상으로 하였다. 2015년 2월부터 2015년 10월까지에 걸쳐, 본원 안센터에서 이루어진 가속 각막 콜라겐 교차결합술 전후 1일, 1주일, 1개월, 3개월, 6개월 방문 시 시행한 검사 결과의 의무기록 값을 이용하여 후향적으로 분석하였다.

원추각막은 각막지형도 검사에서 원추형 각막돌출을 보이며 최대각막곡률치가 47.0D 이상이거나 임상적으로 확인할 수 있는 각막기질의 얇아짐, 플레셔 고리, 보그트선, 중심각막혼탁 등의 소견이 있을 때 진단하였다.^{15,16}

환자군은 술 전 12개월 동안 최대교정시력이 2줄 이상 감소하는 집단에서 최대각막곡률치가 1.0디옵터 이상 증가한 경우나, 평균각막곡률치가 0.5디옵터 이상 증가한 경우를 진행성 원추각막이 있다고 판단하여 대상에 포함하였다 (Table 1).¹⁷ 상피를 제외한 실질 및 내피의 잔여 각막 두께가 400 μ m 미만, 헤르페스 각막염의 과거력, 현성 각막염 증 및 이전의 안과적 수술을 받은 환자, 각막내피세포수가 2,000개/mm² 미만, 자가면역질환자, 임신부는 대상에서 제외하였다.

나안시력과 최대 교정시력 측정은 logMAR 시력표를 사용하였으며, 현성굴절검사는 자동 굴절 검사기 CT-80 (Topcon, Tokyo, Japan) 상의 최대각막곡률과 구면굴절값, 난시굴절값, 구면렌즈대응치를 측정하였다. 각막내피세포수는 각막 공초 점현미경(Confocal microscopy, ConfoScan 4, Nidek, Inc., Freemont, CA, USA)을 이용하여 측정하였다. 각막두께의 측정과 각막곡률 측정을 위한 최대 각막곡률값은 전

Table 1. Progression of keratoconus during preoperative 12 months in patients

Subject ref.	CDVA (log MAR) line change	Kmax change (D)	Kmean change (D)
1	2	2.5	1.8
2	2	2	1.4
3	2	1.5	1.5
4	2	2.5	1.8
5	4	1.6	1.4
6	2	1.3	1.2
7	2	1.2	1
8	3	1.4	1
9	2	2.5	1.5
10	2	2.2	1.9
11	2	2.7	1.7
12	2	1.7	1.2
13	3	7.5	1.5
14	2	2.7	1.3
15	2	1.2	1
16	2	1.5	1.0
17	2	2.2	1.9
18	2	1.6	1.4
19	3	1.3	1.2
20	2	1.1	1.8
21	2	1.5	1
22	2	1.4	2.1
23	2	1.4	1.2
24	2	1.7	1.4
25	2	1.5	1.6
26	2	1.6	1.6
27	2	1.7	1.4
28	2	2.2	1.5
29	2	2.3	1.3
30	3	1.6	1.5
31	4	1.5	1.4
32	2	1.6	1.3
33	2	1.2	1.6
34	2	1.2	1.5
35	2	1.5	1.8
36	2	1.5	1.3
37	2	1.2	0.8
38	2	1.6	0.9
39	3	1.7	1.1
40	2	1.7	0.5
41	2	1.2	1
42	2	2.9	1.1
43	2	1.6	1.3
44	2	1.8	1.1
45	2	1.2	1

CDVA = corrected distance visual acuity.

안부 촬영기(Oculus, Pentacam, Wetzler, Germany)와 각막 지형도(OrbscanII, Bausch & Lomb, Salt Lake City, UT, USA)를 통해 측정하였다. 측정 시 숙련된 한 명의 검사자가 검사를 시행하였으며 환자로 하여금 정확히 목표물을 관찰하게 하였다.

가속 각막 콜라겐 교차결합술의 시행은 무균 상태에서, 기본 각막 상피 제거 기법으로 진행되었다. 알케인 점안약 0.5% (Alcaine; Alcon, Inc., Mississauga, Ontario, Canada)로 점안 마취 시행 후, 각막 상피 제거 전 초음파 각막 두께 측정계(Pachymeter-SP3000®, Tomey corporation, Tokyo, Japan)로 375 μm 이상임을 확인하였다. 이후 라섹용 각막 외피 벗김기구(Katena Products Inc., Denville, NJ, USA)를 이용하여 각막중심부를 중심으로 지름 7.0 mm로 각막 상피를 제거하였다. 그 다음 리보플라빈(0.1% solution VibeX; Avedro Inc., Waltham, MA, USA)을 1방울씩 2분 간격으로 각막중심부에 총 10분간 점안하였다. 세극등 검사에서 전방 착색이 황색으로 보이면, 각막 기질부에 리보플라빈이 충분히 흡수된 것으로 판단하였다. 모든 시술에서 아베드로 콜라겐 교차결합기(Avedro Inc., Boston, MA, USA)를 이용하여 자외선 A를 각막중심부에 30 mW/cm^2 강도로 펄스 타입으로 8분여간 노출시켰다(총 표면 노출량은 7.2 J/cm^2).

수술 후에는 각막상피가 재생될 때까지 치료용 콘택트렌즈를 착용하고 가티플로 점안약(Gatifloxacin, Handok, Seoul, Korea)을 하루 4회 점안, 후메론 점안약(Fluorometholone, Hanlim, Seoul, Korea) 하루 4회 점안, 레스타시스 점안약 0.05% (Cyclosporine, Allergan Korea, Seoul, Korea) 하루 2회 점안하였다.

통계는 SPSS 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 각막 교차결합술 시행 전후 측정치를 비교하기 위해서 Paired sample *t*-test를 사용하였고, 결과값은 평균값 \pm 표준편차로 표현하였다. 전안부촬영기와 각막지형도 검사에서의 변화량 비교에는 Independent samples *t*-test를 이용하였다. *p*-value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 이 연구는 임상연구심의위원회(IRB)의 승인을 받았으며, 헬싱키 선언을 준수하여 시행되었다.

결 과

본 연구는 45인(27개 우안, 18개 좌안)을 30명의 환자에서 등록하여 진행하였다. 전체 환자(남자 17명, 여자 13명)의 평균 나이는 25.18 ± 4.12 세였다. 수술 6개월 후 평균 최대교정 시력은 평균 logMAR 0.51 \pm 0.23에서 logMAR 0.51 \pm 0.26 ($p=0.985$)으로 호전이 없었으며, 통계적으로 유의하지 않았다. 수술 6개월 후 평균 나안시력은 평균 logMAR 0.36 \pm 0.27에서 logMAR 0.33 \pm 0.20 ($p=0.715$)으로 호전이 없었으며, 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 1).

수술 6개월 후 최대각막곡률값의 평균값변화는 자동굴절검사, 전안부촬영기, 각막지형도를 이용하여 측정하였고 각각 49.11 \pm 4.50D에서 49.29 \pm 4.34D ($p=0.804$), 48.37 \pm

3.31D에서 $46.99 \pm 3.63D$ ($p=0.000$), $48.98 \pm 4.88D$ 에서 $47.01 \pm 3.62D$ ($p=0.000$)로 전안부촬영기, 각막지형도에서 유의하게 감소하였다(Table 2).

수술 전과 수술 후 1주, 1개월, 3개월, 6개월의 최대각막 곡률값의 각각의 평균값변화 추이는 자동굴절검사, 전안부 촬영기, 각막지형도를 이용하여 측정하였다. 자동굴절검사의 경우 $49.11 \pm 4.51D$, $49.44 \pm 5.47D$, $49.18 \pm 5.04D$, $49.27 \pm 4.68D$, $49.29 \pm 4.34D$ 로 확인되었다. 전안부 촬영기는 $48.37 \pm 3.31D$, $48.09 \pm 3.71D$, $47.81 \pm 3.57D$, $47.53 \pm 4.17D$, $46.99 \pm 3.63D$ 로 확인되었다. 각막지형도는 $48.98 \pm 4.88D$, $48.31 \pm 4.57D$, $47.68 \pm 3.73D$, $47.33 \pm 4.25D$, $47.01 \pm 3.62D$ 로 확인되었다. 자동굴절검사 결과의 경우 수술 6개월 후 $0.18 \pm 3.58D$ 의 증가가 확인되었으나 통계적으로 유의하지 않았다. 반면 전안부촬영기와 각막지형도

를 이용한 검사상에서는 수술 후 1주일부터 지속적인 각막 최대곡률의 평균값의 감소가 확인되었다. 결과적으로 수술 후 6개월에는 각각 $1.38 \pm 1.27D$, $1.96 \pm 2.02D$ 의 통계적으로 유의한 감소가 확인되었다(Fig. 2).

수술 전 전안부 촬영기와 각막 지형도 검사에서 각막 최대곡률값 50.0 디오퍼터 초과인 군과 50.0 디오퍼터 이하인 군을 나누어 수술 후 6개월의 각막최대곡률의 변화량을 비교하였다. 수술 전 전안부 촬영기에서 각막 최대곡률값 50.0 디오퍼터 초과인 군과 50.0 디오퍼터 이하인 군은 각각 $52.70 \pm 1.85D$ 에서 $51.49 \pm 2.83D$ 로 1.20 ± 1.26 만큼 감소하였고($p=0.045$), $46.68 \pm 1.88D$ 에서 $45.23 \pm 2.25D$ 로 1.45 ± 1.31 만큼 감소하였다($p=0.000$). 수술 전 각막 지형도 검사에서 각막 최대곡률값 50.0 디오퍼터 초과인 군과 50.0 디오퍼터 이하인 군은 각각 $55.02 \pm 4.77D$ 에서 $51.71 \pm 2.52D$ 로 $3.31 \pm$

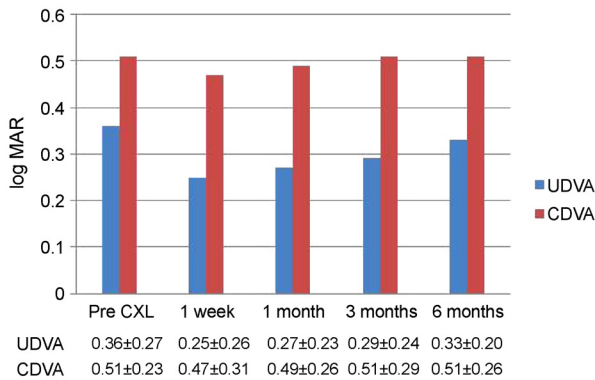


Figure 1. Visual acuity changes in patients. The mean log MAR \pm standard deviation, uncorrected and corrected distance visual acuity of patients with keratoconus with thin corneas before and after the accelerated corneal collagen cross-linking. CXL = corneal collagen cross-linking; UDVA = uncorrected distance visual acuity; CDVA = corrected distance visual acuity.

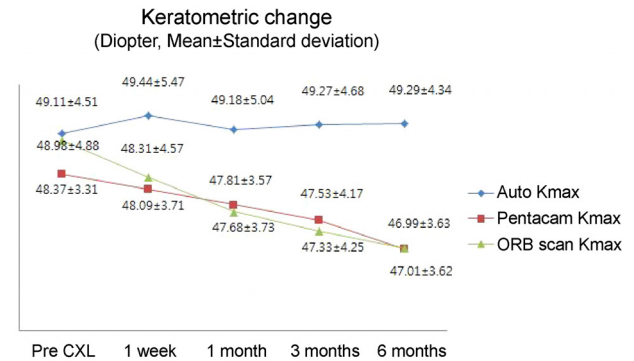


Figure 2. Keratometric changes in patients. The mean \pm standard deviation of keratometric changes in Auto Kmax, Pentacam Kmax, ORB scan Kmax before and 1 week, 1 month, 3 month, and 6 months after the accelerated corneal collagen cross-linking in patients with keratoconus with thin corneas. CXL = corneal collagen cross-linking.

Table 2. Visual refractive and topographical parameters on preoperative assessment and at follow up (n = 45)

	Mean before CXL	Mean after CXL	Difference	p-value
CDVA (log MAR)	0.51 ± 0.23	0.51 ± 0.26	0 ± 0.26	0.985
Spherical error (D)	-4.85 ± 3.86	-4.98 ± 3.68	0.13 ± 1.7	0.707
Cylindrical error (D)	-3.96 ± 2.52	-3.98 ± 2.53	0.02 ± 1.71	0.954
Spherical equivalent	-6.86 ± 4.25	-6.9 ± 4.15	0.04 ± 1.64	0.904
Auto Kmax (D)	49.11 ± 4.5	49.29 ± 4.34	-0.18 ± 3.58	0.804
Astigmatism by AutoK (D)	4.70 ± 2.64	4.58 ± 2.42	0.12 ± 1.70	0.750
Pentacam Kmax (D)	48.37 ± 3.31	46.99 ± 3.63	1.38 ± 1.27	0
Astigmatism by Pentacam (D)	4.55 ± 2.71	4.40 ± 2.52	0.15 ± 1.74	0.711
ORBscan Kmax (D)	48.98 ± 4.88	47.01 ± 3.62	1.96 ± 2.02	0
Astigmatism by ORBscan (D)	4.77 ± 2.98	4.61 ± 2.88	0.16 ± 1.90	0.650
Apex corneal thickness on Pentacam (μ m)	485 ± 26.27	471.64 ± 27.12	13.36 ± 12.33	0
Apex corneal thickness on ORB scan (μ m)	479.24 ± 27.89	472.52 ± 25.36	6.72 ± 18.18	0.077
Endothelial cell density (cells/ mm^2)	2857 ± 390.49	2639.21 ± 249.92	218.32 ± 400.24	0.012

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated.

CXL = corneal collagen cross-linking; CDVA = corrected distance visual acuity.

Table 3. Visual topographical correlation between preoperative parameters and the degree of postoperative corneal flattening using Pentacam method

	Pentacam Kmean (D)		Difference	p-value
	Before CXL	After CXL		
Pentacam Kmax > 50 (D) before CXL	52.70 ± 1.85	51.49 ± 2.83	1.20 ± 1.26	0.045
Pentacam Kmax ≤ 50 (D) before CXL	46.68 ± 1.88	45.23 ± 2.25	1.45 ± 1.31	0

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

CXL = corneal collagen cross-linking.

Table 4. Visual topographical correlation between preoperative parameters and the degree of postoperative corneal flattening using ORB scan method

	ORB Kmean (D)		Difference	p-value
	Before CXL	After CXL		
ORB Kmax > 50 (D) before CXL	55.02 ± 4.77	51.71 ± 2.52	3.31 ± 3.00	0.027
ORB Kmax ≤ 50 (D) before CXL	46.64 ± 2.18	45.19 ± 1.93	1.44 ± 1.24	0

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

CXL = corneal collagen cross-linking.

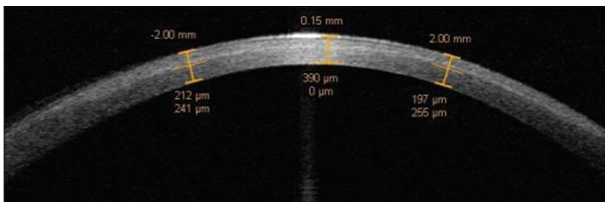


Figure 3. Image of demarcation line. Corneal stromal demarcation line image with anterior segment optical coherence tomography 1 month after accelerated corneal collagen cross-linking ([CXL] 8 minutes at 30 mW/cm², total surface dose of 7.2 J/cm²).

3.00만큼 감소($p=0.027$), $46.64 \pm 2.18D$ 에서 $45.19 \pm 1.93D$ 로 1.44 ± 1.24 만큼 감소하였다($p=0.000$). 각막최대곡률의 변화량은 전안부 촬영기에서는 50.0디옵터 이하의 군에서 유의하게 변화량이 컸고, 각막지형도에서는 50.0디옵터 초과 군에서 유의하게 변화량이 컸다(Table 3, 4).

자동굴절검사에서 각막난시 평균값변화는 $-3.96 \pm 2.52D$ 에서 $-3.98 \pm 2.53D$ ($p=0.954$)로 구면렌즈대응치 평균값변화는 $-6.86 \pm 4.25D$ 에서 $-6.90 \pm 4.15D$ ($p=0.904$)로 변화가 보이지 않았고 통계적으로 유의하지는 않았다. 수술 6개월 후 각막첨부두께 변화는 전안부촬영기, 각막지형도를 이용하여 측정하였고 $485 \pm 26.27 \mu m$ 에서 $471.64 \pm 27.12 \mu m$ ($p=0.000$), $479.24 \pm 27.89 \mu m$ 에서 $472.52 \pm 25.36 \mu m$ ($p=0.077$)로 전안부촬영기에서 유의하게 감소하였고, 각막지형도에서 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다. 수술 6개월 후 각막내피세포 개수의 평균값 변화는 $2,857 \pm 390.49 \text{ cells/mm}^2$ 에서 $2,639.21 \pm 249.92 \text{ cells/mm}^2$ ($p=0.012$)로 유의하게 감소하였다(Table 2).

수술 후 각막 기질부에 생기는 경계선은 모든 환자에서 확인되었다. 경계선이 생기는 깊이는 수술 후 1달에 전안부 빛간

섭 단층촬영기(Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)를 이용하여 측정하였고 평균값은 $205.64 \pm 18.50 \mu m$ 로 확인되었다(Fig. 3). 각막 콜라겐 교차결합술 시행 후 각막염, 각막혼탁 등 각막 콜라겐 교차결합술과 관련된 합병증이 발생된 경우는 없었다.

고 찰

각막 콜라겐 교차결합술은 진행하는 원추각막을 완화시키기 위한 치료법으로 정립되어 있다. 장기간의 연구 결과에 근거하여 Dresden 프로토콜을 사용할 시, 각막의 안정성을 나타내는 수치와 각막의 편평함을 나타내는 수치에 있어서 효용성이 확인되었다.^{18,19} 각막의 경직화는 자외선 노출에 의한 원섬유간 접촉으로 발생하게 된다.³ 처음에는 각막 콜라겐 교차결합술 치료의 표준 규약이 Wollensak et al²에 의해 소개되었다. 그에 따르면 각막의 경직화 반응이 일어나기 위해서는 각막에 리보플라빈의 충분한 흡수가 이루어진 후 30분여간의 자외선의 노출 시간이 필요했다. 그러나 이후 더 강한 세기의 자외선 노출 장비가 사용 가능해짐에 따라, 자외선 노출 시간을 줄이고 노출 강도는 높이는 아이디어가 새로 소개되었다. 2011년도경부터는 가속 각막 콜라겐 교차결합술에 대한 다양한 표준 규약이 임상적 연구를 통해 설계되고 시행되기에 이르렀다.²⁰

가속 각막 콜라겐 교차결합술은 최근 들어서 소개된 치료법으로 시술 시간을 줄이기 위해서 기존의 치료 표준 규약에 변형이 가해진 기법이다. 최근 연구에서는 2가지의 치료 표준 규약이 사용되는데, 첫 번째는 30 mW/cm²의 강도로 3분여간 노출시키는 방법, 두 번째는 9 mW/cm² 강도로 10여 분간 노출시키는 방법이 있다.^{21,22} 해외에서 시행된

다른 연구에서는 안정성과 효율성에 있어서 고에너지를 사용하는 각막 콜라겐 교차결합술 기법이 좋은 결과를 보장하는 양상을 보였다. 그러나 국내에서는 가속 각막 콜라겐 교차결합술을 시행했을 경우에 어떠한 결과가 나오는지에 대해 알려진 바가 없기 때문에 본 연구를 시행하게 되었다.

본 연구에서는 모든 시술에서 아베드로 콜라겐 교차결합 기기(Avedro Inc., Boston, MA, USA)를 이용하여 자외선 A를 각막중심부에 30 mW/cm² 강도로 펄스 타입으로 8분 여간 노출 시(총 표면 노출량은 7.2 J/cm²) 상기 시술이 이루어진 후에는 6개월간 경과관찰하였다.

나안시력, 최대 교정시력, 굴절률의 시술 전후 비교에 있어서 유의한 차이가 없었다. 이는 Cinar et al²³이 시행한 30 분간 3 mW/cm² 강도로 노출한 군과 9분간 10 mW/cm² 세기로 노출한 군의 시술 전후 시력의 호전과 굴절률 호전에 유의성이 없는 연구 결과와 유사하다. Vinciguerra et al²⁴이 시행한 단일 그룹 연구에서 유사한 방식(3분여간 30 mW/cm² 강도로 노출)으로 시술한 결과 나안시력은 호전되었으나, 최대 교정시력과 구면대응치는 변함이 없었고, 난시 굴절력은 감소했다. Mita et al²¹은 나안시력이 시술 후 6개월에서 유의하게 호전됨을 확인하였다. Elbaz et al²²의 연구에서는 나안시력의 호전, 최대교정시력의 호전은 없음이 시술 후 12개월에서 유의하게 확인되었다. Hashemi et al¹⁹은 시술 후 15개월에서 나안시력, 최대 교정시력 모두에서 호전이 유의하게 확인되었다. 이러한 결과의 차이는 시술 대상의 개체군, 각막 콜라겐 교차결합술 기법이 원인일 수 있음을 시사한다.^{25,26}

각막의 편평도에 대한 과거의 연구보고에 따르면 시술 후 6개월에서 24개월에 달하는 기간 동안에 해당하는 각막 수치 상에서 각막 편평도에 호전이 있음이 확인되었다.²⁷ Elvaz et al²²에 따르면 가속 각막 콜라겐 교차결합술을 시행한 환자의 수술 전과 수술 후 6개월, 12개월의 각막곡률의 최대치, 편평도, 경사도, 평균값, 난시굴절력에 통계적으로 유의한 차이가 없음을 보였다. Hashemi et al¹⁹은 시술 후 6개월에 각막의 편평함의 획득을 각막곡률의 최대치의 감소를 통해서 통계적으로 유의함이 있음을 밝혔다. Tomita et al²⁸은 시술 후 1년 동안 경과관찰을 한 결과 각막곡률의 평균값과 최대치의 유의한 감소가 있음을 확인했다.

이는 본 연구에서 마찬가지로 확인되었다. 다만 시술 후 1개월, 3개월에서는 유의하지 않았으나, 6개월 결과에서는 유의한 결과가 확인되었다. 각막곡률의 측정 기준은 전안부 촬영기(Oculus, Pentacam, Wetzler, Germany)와 각막지형도(OrbscanII, Bausch & Lomb) 최대각막곡률 값과 자동굴절 검사기 CT-80 (Topcon, Tokyo, Japan) 상의 최대각막곡률, 난시 굴절력 값으로 보았고 전안부 촬영기와 각막지

형도의 값에서 유의한 각막곡률의 호전이 확인되었다. 그러나 자동각막곡률측정 검사상에서는 유의한 호전이 확인되지 않았다. 자동각막곡률측정기와 각막지형도에서의 최대 각막곡률의 측정치가 다른 이유를 생각해보았다. 각막지형도의 경우 해당 면적의 각막 곡률을 측정하지만, 자동굴절검사에서의 각막곡률은 각막 중심에서 3 mm 떨어진 동심원 상의 각막곡률을 측정하므로 이와 같은 결과가 나타났을 것으로 생각한다. 각막지형도와 자동굴절검사에서의 각막 난시가 다르게 측정되고 변화한 것도 같은 원인 때문으로 생각할 수 있다.

일부 연구자들은 수술 전 각막곡률의 변수가 수술 후 각막의 편평도와 연관성을 제시했다. 본 연구에서도 수술 전 전안부 촬영기와 각막 지형도 검사에서 측정한 각막 최대곡률값 50.0디옵터 초과와 군과 50.0디옵터 이하의 군을 나누어 비교하였다. 그 결과 각막최대곡률의 변화량은 전안부 촬영기에서는 50.0디옵터 이하의 군에서 유의하게 변화량이 컸고, 각막지형도에서는 50.0디옵터 초과 군에서 유의하게 변화량이 컸다(Table 2, 3). Koller et al⁹은 수술 전 최대각막곡률값이 54.0디옵터 초과인 군에서 54.0디옵터 이하인 군과 비교했을 때, 수술 후 각막편평도가 더 큰 값으로 확보됨을 확인하였다. 반면에 Asri et al²⁷이 시행한 연구결과는 이와 상반되게 수술 전 최대각막곡률값이 58.0디옵터 초과인 군에서 58.0디옵터 이하인 군과 비교했을 때, 수술 후 원추각막이 진행되는 것을 확인하였다. 이러한 논란의 여지가 있는 결과 값이 나오는 데에는 수술 전후 최대곡률값을 구하는 데 사용한 검사 방법의 차이와 2개의 군을 나누는 최대곡률값의 기준값이 다름에 원인이 있을 것으로 사료된다.

본 연구에서는 각막 두께의 측정을 위해서 각막지형도검사와 전안부 촬영기 2가지 방법의 측정 장치를 이용했다. 각막의 가장 얇은 부위 두께의 측정 결과 수술 전과 수술 후 6개월을 비교했을 때 전안부촬영기에서 유의하게 감소하였고, 각막지형도에서 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다. 이전까지 연구된 각막 콜라겐 교차결합술 시행 후 환자들에 있어서 각막두께에 대한 영향은 뚜렷하게 밝혀진 바가 없었다. 각막 콜라겐 교차결합술을 시행 직후 각막두께의 얇아짐은 각막 기질층의 압축화, 수술 후 각막의 수분 부족, 각막 내피의 치유와 분포도에 따른 요인에 의한 것으로 알려졌다.^{29,30} 그 외에 치료 후 발생하는 측정오차에 의한 요인도 있다.³¹ 시술 후 장기간에 걸친 연구결과에 따르면 12개월간은 각막 두께가 변화가 없거나 감소하는 양상을 보이고, 24개월에 이르러서는 증가하는 양상이 확인되었다.^{3,24} Caporossi et al⁴은 각막지형도 검사와 초음파 각막 두께 측정기를 이용하여 비교하였고, 시술 후 각막 두께

의 적게 측정되는 양상을 확인하였다. 이러한 결과는 시술 후 각막의 연무로 인해 빛의 통과를 변질시켜 광학적인 방법으로 각막 두께를 측정 시 오차가 발생하는 것으로 설명하였다. 수술 후 각막의 연무는 6개월에서 12개월에 이르러서야 뚜렷하게 감소되는 것으로 알려져 있고, 24개월에 이르러서야 확인되는 각막 두께의 회복을 미루어 볼 때, 수술 전 상태로 각막의 연무가 점차적으로 감소되는 것과 일치되는 모습을 보인다.¹⁷ 본 연구에서 각막지형도검사와 전안부 촬영기를 이용했을 때 둘 다 감소하는 양상을 보이거나 통계적으로 유의하지 않은 부분에 대해서는 6개월보다 장기적인 경과관찰 기간과 더 많은 표본수가 요구되며 보완해야 할 것이다.

각막 콜라겐 교차결합술 시행 후 각막내피세포의 파괴와 불규칙한 변화에 대해서는 다른 연구자들에 의해 이미 수차례 보고된 바 있다.³²⁻³⁴ 반면 가속 각막 콜라겐 교차결합술 시행 후 각막내피세포의 개수에 변화가 없는 연구도 보고된 바 있다.²¹ 본 연구결과, 수술 후 환자들에게서 경증의 안구 통증이 있었고, 각막의 부종, 연무 등 감염 소견은 확인되지 않았으나, 수술 6개월 후 각막내피세포 개수의 평균값 변화는 유의하게 감소하였다. 이러한 결과는 단순히 각막 콜라겐 교차결합술 시행으로 인해 각막내피세포개수가 감소했다고 받아들여서는 안 된다고 생각한다. Niederer et al³⁵에 따르면 원추각막 환자의 각막을 정상인의 각막과 비교하였을 때, 각막의 모든 층에서 세포 밀도가 감소되어 있는 양상을 보였다고 한다. 본 연구의 수술 전 검사에서 각막내피세포밀도 평균값이 정상치에 비해 낮은 편은 아니었으나 원추각막의 특성상 각막세포밀도가 감소할 수 있는 여지가 있다고 사료된다. 이외에도 각막상피를 제거할 때 기계적인 방법을 사용했는데, 이럴 경우 보우만 층이 손상되고, 각막 실질의 표면이 불규칙해지는 경우가 있다고 알려져 있다.^{36,37} 다만 Kymionis et al³⁸에 따르면 원추각막 환자군에서 각막상피를 제거한 뒤의 각막 두께가 400 μm 미만인 경우, 임상적으로 뚜렷한 합병증이 없음에도 불구하고, 각막 콜라겐 교차결합술의 부작용으로 각막내피세포의 유의한 감소가 있음이 확인되었다. 이와는 반대로 각막 두께가 400 μm 이상인 경우 표준 규약에 따라 치료해도 각막내피세포의 유의한 변화가 없음이 확인되었다.³⁹

본 연구의 한계점은 각막 콜라겐 교차결합술을 시행하지 않은 대조군의 부재와 후향적 연구 디자인이라고 할 수 있다. 대조군과 치료군의 비교가 없기 때문에 치료를 하지 않았을 때 지속적으로 진행되는 원추각막에서의 최대교정시력, 최대각막곡률, 각막두께 등의 유의한 수치를 알 수가 없었다. 결국 이는 치료군의 치료효과 저평가와 치료를 하지 않은 군에서의 원추각막 진행 저평가로 이어질 여지가

있다. 이외에도 원추각막은 다양한 진행 속도와 진행 상태를 갖기 때문에 이러한 상태를 정확하고, 신뢰도가 높게 검사가 이루어지기 어려우므로 검사 결과상 오차가 발생할 수 있다. 다양한 각막 평가 방법을 시행하여 시술 후 예후에 대해 가장 정확한 평가가 어떤 검사로써 가능한지에 대해서도 알아보는 것이 좋을 것이다. 이러한 다양한 이유로 인해 각막 콜라겐 교차결합술 시행 후 치료 효과에 대한 평가를 위해서는 추가적 무작위 배정 비교 임상 연구가 필요하다. 본 연구는 6개월간의 시술 후 효과에 대해 알아보았으나, 질환의 자연경과와 시술 후 시술효과의 유지력을 더 알아보기 위해 더 장기간의 연구가 필요하겠다.

정리하자면, 가속 각막 콜라겐 교차결합술을 시행한 원추각막 환자의 무작위 배정 비교 연구에서 시술 후 6개월 뒤 최대각막곡률 수치는 호전을 보였다. 시술 후 발생할 수 있는 각막두께의 감소와 각막내피세포의 감소와의 연관성은 표준 가속 각막 콜라겐 교차결합술과 유사한 결과를 보였다. 그러므로 각막내피세포의 감소에 영향을 미칠 가능성이 있으므로 장기 관찰이 요구되며, 가속 각막 콜라겐 교차결합술은 시술시간이 짧음에도 불구하고, 시술효과는 표준 각막 콜라겐 교차결합술과 동일한 바, 새로운 원추각막 치료 방법으로써 적합하다고 생각된다.

REFERENCES

- 1) Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297-319.
- 2) Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135:620-7.
- 3) Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, et al. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:837-45.
- 4) Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol* 2010;149:585-93.
- 5) Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:796-801.
- 6) Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998;66:97-103.
- 7) Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of cross-linked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 2004;29:35-40.
- 8) Gore DM, Margineanu A, French P, et al. Two-photon fluorescence microscopy of corneal riboflavin absorption. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2476-81.
- 9) Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1358-62.
- 10) Rocha KM, Ramos-Esteban JC, Qian Y, et al. Comparative study of riboflavin-UVA cross-linking and "flash-linking" using surface

- wave elastometry. *J Refract Surg* 2008;24:S748-51.
- 11) Bunsen RW, Roscoe HE. Photochemical Researches.--Part V. On the measurement of the chemical action of direct and diffuse sunlight. *Proceedings of the Royal Society of London* 1862;12:306-12.
- 12) Mrochen M. Current status of accelerated corneal cross-linking. *Indian J Ophthalmol* 2013;61:428-9.
- 13) Kymionis GD, Tsoulnaras KI, Grentzelos MA, et al. Evaluation of corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified-accelerated collagen cross-linking protocol. *Am J Ophthalmol* 2014;158:671-5.e1.
- 14) Hammer A, Richoz O, Arba Mosquera S, et al. Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2881-4.
- 15) Lee P, Jin KH. Clinical results of riboflavin and ultraviolet-a-induced corneal cross-linking for progressive keratoconus in Korean patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:23-8.
- 16) Maeda N, Klyce SD, Smolek MK. Comparison of methods for detecting keratoconus using videokeratography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:870-4.
- 17) Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, et al. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg* 2008;24:S720-5.
- 18) Agrawal V. Long-term results of cornea collagen cross-linking with riboflavin for keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 2013;61:433-4.
- 19) Hashemi H, Seyedian MA, Miraftab M, et al. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A irradiation for keratoconus: long-term results. *Ophthalmology* 2013;120:1515-20.
- 20) Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:9048-52.
- 21) Mita M, Waring GO 4th, Tomita M. High-irradiance accelerated collagen crosslinking for the treatment of keratoconus: six-month results. *J Cataract Refract Surg* 2014;40:1032-40.
- 22) Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, et al. Accelerated (9-mW/cm²) corneal collagen crosslinking for keratoconus-A 1-year follow-up. *Cornea* 2014;33:769-73.
- 23) Cinar Y, Cingü AK, Türkcü FM, et al. Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol* 2014;33:218-22.
- 24) Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, et al. Intraoperative and post-operative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1258-65.
- 25) Davis LJ, Schechtman KB, Begley CG, et al. Repeatability of refraction and corrected visual acuity in keratoconus. The CLEK Study Group. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus. *Optom Vis Sci* 1998;75:887-96.
- 26) Raasch TW, Schechtman KB, Davis LJ, Zadnik K. Repeatability of subjective refraction in myopic and keratoconic subjects: results of vector analysis. *Ophthalmic Physiol Opt* 2001;21:376-83.
- 27) Asri D, Touboul D, Fournié P, et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:2137-43.
- 28) Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2014;40:1013-20.
- 29) Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:691-700.
- 30) Kontadakis GA, Ginis H, Karyotakis N, et al. In vitro effect of corneal collagen cross-linking on corneal hydration properties and stiffness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:543-7.
- 31) Mazzotta C, Caporossi T, Denaro R, et al. Morphological and functional correlations in riboflavin UV A corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2012;90:259-65.
- 32) Doors M, Tahzib NG, Eggink FA, et al. Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking. *Am J Ophthalmol* 2009;148:844-51.e2.
- 33) Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:2035-40.
- 34) Gokhale NS. Corneal endothelial damage after collagen cross-linking treatment. *Cornea* 2011;30:1495-8.
- 35) Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy reveals reduced innervation and reduction in cell density in all layers of the keratoconic cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2964-70.
- 36) al-Abdulla NA, Jabbur NS, O'Brien TP. Astigmatism outcomes following spherical photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg* 1998;14:610-4.
- 37) Wilson SE, He YG, Weng J, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res* 1996;62:325-7.
- 38) Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, et al. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. *Am J Ophthalmol* 2012;153:24-8.
- 39) Kymionis GD, Diakonis VF, Kalyvianaki M, et al. One-year follow-up of corneal confocal microscopy after corneal cross-linking in patients with post laser in situ keratotomy ectasia and keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2009;147:774-8, 778.e1.

= 국문초록 =

진행성 원추각막 및 굴절수술 후 각막확장증 환자의 각막콜라겐 가속교차결합술 시행 후 임상결과

목적: 진행하는 원발성 원추각막 및 굴절수술 후 각막확장증 환자에서 바이브 엑스 라피드 용액을 이용한 각막콜라겐 가속 교차결합술 후 효용성과 안전성을 알아보았다.

대상과 방법: 2015년 2월부터 2015년 10월까지 진행성의 원발성 원추각막 및 굴절수술 후 각막확장증을 진단 받은 30명 45안을 대상으로 바이브 엑스 라피드 용액을 이용한 각막콜라겐 가속 교차결합술 시행술 전, 술 후 1개월, 3개월, 6개월에 시력검사 및 굴절검사, 각막곡률을 측정하였고, 각막두께, 각막내피세포수의 변화를 분석하였다.

결과: 최대교정시력은 술 전 logMAR 0.51 \pm 0.23에서 수술 6개월 후 logMAR 0.51 \pm 0.26으로 변화가 없었고, 자동각막굴절측정기 CT-80 (Topcon, Tokyo, Japan) 최대 각막곡률, 전안부 촬영기(Oculus, Pentacam, Wetzler, Germany) 측정 최대 각막곡률과 각막지형도(OrbscanII, Bausch & Lomb, Salt Lake City, UT, USA) 측정 최대 각막곡률은 술 전 각각 49.11 \pm 4.5D, 48.37 \pm 3.31D, 48.98 \pm 4.88D에서 술 후 6개월 각각 49.29 \pm 4.34D, 46.99 \pm 3.63D, 47.01 \pm 3.62D로 전안부 촬영기와 각막지형도 측정값에서 통계적으로 유의하게 감소하였다($p < 0.05$). 자동각막굴절기로 측정한 구면값, 난시값, 구면렌즈대응치 술 전 값과 수술 6개월 후 값은 각각 -4.85 \pm 3.86, -3.96 \pm 2.52, -6.86 \pm 4.25에서 -4.98 \pm 3.68, -3.98 \pm 2.53, -6.9 \pm 4.15로 큰 변화가 없었으나 유의한 의미를 갖지 않았다. 전안부 촬영기(Oculus, Pentacam, Wetzler, Germany) 측정 각막두께와 각막지형도(OrbscanII, Bausch & Lomb) 측정 각막두께의 술 전 값과 수술 6개월 후 값은 각각 485 \pm 26.27, 479.24 \pm 27.89에서 471.64 \pm 27.12, 472.52 \pm 25.36으로 전안부 촬영기에서 유의한 변화가 있었다. 각막내피 세포수는 각막공초 점현미경(Confocal microscopy, ConfoScan 4, Nidek, Inc., Freemont, CA, USA)을 이용하여 측정하였고, 술 전 2,857 \pm 390.49/mm²에서 술 후 6개월째, 2,639.21 \pm 249.92/mm²로 유의한 변화가 있었으나, 그 외 유의한 합병증은 관찰되지 않았다.

결론: 각막콜라겐 가속 교차결합술은, 진행성 원추각막 및 굴절수술 후 각막확장증 진행을 억제하는 치료방법이며, 내피세포의 변화에 영향을 미칠 가능성이 있으므로 장기 관찰이 요구된다.

〈대한안과학회지 2016;57(11):1714-1722〉