

## 굴절교정레이저각막절제술 후 0.05% 사이클로스포린이 안구표면에 미치는 효과

### Effect of 0.05% Cyclosporine A on the Ocular Surface after Photorefractive Keratectomy

김용일<sup>1</sup> · 구성현<sup>2</sup> · 하상원<sup>1</sup> · 이광자<sup>1</sup> · 이규원<sup>1</sup> · 박영정<sup>1</sup>

Yong Il Kim, MD<sup>1</sup>, Sung Hyun Koo, MD<sup>2</sup>, Sang Won Ha, MD<sup>1</sup>, Gwang Ja Lee, MD<sup>1</sup>,  
Kyoo Won Lee, MD, PhD<sup>1</sup>, Young Jeung Park, MD, PhD<sup>1</sup>

제일안과병원<sup>1</sup>, 동강병원 안과<sup>2</sup>

Cheil Eye Hospital<sup>1</sup>, Daegu, Korea

Department of Ophthalmology, Dongkang Medical Center<sup>2</sup>, Ulsan, Korea

**Purpose:** To evaluate the effect of 0.05% cyclosporine A on the ocular surface after photorefractive keratectomy (PRK).

**Methods:** This retrospective study included 50 patients who underwent PRK. Patients were divided into two groups: 25 patients in group I were treated with topical 0.05% cyclosporine A with conventional medication, and 25 patients in group II were treated with conventional medication. Visual acuity (VA), tear break-up time (BUT), fluorescein staining score (F-stain), Schirmer I test, and ocular surface disease index (OSDI) were evaluated before surgery and 2 weeks, 1 month, 2 months, and 3 months after surgery.

**Results:** F-stain was significantly lower in group I than in group II at 2 weeks and 1 month ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference in uncorrected VA, BUT, Schirmer I test, or OSDI between the groups. However, group I showed a more effective pattern in dry eye.

**Conclusions:** Combination treatment with 0.05% cyclosporine A was helpful for early ocular surface stability in patients with dry eye after PRK.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(5):710-717

**Keywords:** Cyclosporine A, Dry eye, Ocular surface stability, Photorefractive keratectomy, Refractive surgery

1980년대 후반부터 근시를 교정하기 위해 시행된 엑시머 레이저를 이용한 각막굴절수술은 빠른 발전을 통해 현재 보편적으로 시술되고 있으며, 또한 다양한 수술 방법들이

개발되어 사용되고 있다. 최근에는 각막굴절수술의 안전성 확보와 고도근시 환자의 증가로 인해 굴절교정레이저각막절제술(photorefractive keratectomy, PRK) 형태의 각막표면 연마굴절수술에 대한 관심이 높아지고 있다.<sup>1-3</sup>

굴절교정수술은 술 후 안구건조증상을 유발하게 되고, 기존 안구건조증 환자들의 경우에는 증상을 더욱 악화시킬 수 있다.<sup>4,5</sup> 굴절교정수술 초기에는 대부분의 환자들이 안구건조증상을 호소한다. 특히 라식수술 후 안구건조증이 더 흔하게 발생하며,<sup>6,7</sup> 굴절교정레이저각막절제술 후에도 기존의 연구에서 수술 초기 안구건조증상을 많이 호소하고 6개월까지도 눈물막의 불안정이 있다고 보고하고 있다.<sup>8-10</sup>

■ Received: 2015. 9. 3.

■ Revised: 2015. 12. 17.

■ Accepted: 2016. 2. 5.

■ Address reprint requests to Young Jeung Park, MD, PhD  
Cheil Eye Hospital, #1 Ayang-ro, Dong-gu, Daegu 41196, Korea  
Tel: 82-53-959-1751, Fax: 82-53-959-1758  
E-mail: eyepark9@naver.com

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

© 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.

이러한 굴절교정수술에 의해 발생하는 안구건조증상은 수술 전 안구건조증을 치료하여 수술 후 안구건조증상을 개선시킬 수 있으며, 수술 후 안구건조증의 적극적인 치료는 환자의 시력의 질과 만족도를 높일 수 있다.<sup>11</sup>

굴절교정수술과 관련하여 발생하는 안구건조증의 기전은 여러 가지로 알려져 있다. 그 원인으로는 첫째, 수술 시 레이저 절삭에 의한 각막신경의 손상으로 각막지각이 저하되고, 각막상피세포의 유사분열 저하와 상피세포의 재생을 지연시키며, 눈물생성의 감소 및 눈물분비반사의 이상을 초래하여 눈물의 삼투압을 증가시켜 눈물막의 안정성을 저하시키고, 눈깜빡임을 감소시켜 각막의 노출시간과 눈물의 증발을 증가시킨다.<sup>12-14</sup> 둘째, 각막 표면의 모양 변화로 각막이 편평해지면서 눈물막의 분포에 영향을 주어 안구표면의 건조, 눈물 고임 및 증발을 유발한다.<sup>15,16</sup> 셋째, T 림프구를 비롯한 염증성 세포의 침윤과 염증성 사이토카인 등의 염증매개물질의 발현 증가로 안구표면이 손상을 받기도 한다.<sup>17-19</sup>

이전에는 안구건조증의 치료 시 증상에 따라 인공눈물을 보충해 주거나 눈물길을 막아주는 보존적인 방법이 주로 사용되었지만, 최근에는 안구 표면의 염증반응을 조절해주는 방법을 추가적으로 사용하고 있다. 그중 사이클로스포린은 결막 조직 내 T 림프구의 수를 감소시키고, 염증성 사이토카인의 생성을 억제하여 안구표면과 눈물샘의 염증반응을 조절하며, 결막 점액세포의 밀도를 증가시키고 눈물의 생성을 촉진시키는 것으로 알려져 있다.<sup>20-23</sup>

국내외적으로 굴절교정수술 후 안구건조증에 대한 치료로 사이클로스포린에 대한 연구는 발표되고 있지만,<sup>11,24-28</sup> 이에 대한 연구가 많지 않으며 국내에서도 굴절교정레이저 각막절제술과 관련된 안구건조증에 사이클로스포린 안약을 치료한 연구가 부족하다. 이에 저자들은 굴절교정레이저 각막절제술 후 안구표면의 변화로 발생한 안구건조증을 치료하는 데 고식적인 치료안약에 추가로 0.05% 사이클로스포린 점안액을 사용한 후 안구건조증 검사를 시행하여 치료 효과를 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

2013년 1월부터 2014년 6월까지 제일안과병원에서 근시 교정을 위해 굴절교정레이저각막절제술을 시행 후 3개월 이상 추적관찰이 가능하였던 50명의 환자를 대상으로 후향적으로 연구하였다. 세극등 현미경검사, 안압검사, 안저검사, 각막지형도 검사, 각막두께 검사를 포함한 모든 안과적 검진에서 굴절교정수술 대상으로 특별한 금기가 없었던 환자를 대상으로 선정하였다. 그리고 안구표면에 영향을 미

치는 전신질환을 가진 환자는 대상에서 제외하였다. 소프트 콘택트렌즈나 하드콘택트렌즈를 착용한 자는 각각 검사 2주와 3주 전부터 사용을 중지한 후 검사를 진행하였다. 수술은 한 명의 술자(Y.J.Park)에 의해 시행되었으며 굴절교정 레이저각막절제술은 다음의 과정으로 진행되었다. 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine<sup>®</sup>, Alcon, Puurs, Belgium)를 이용하여 국소 점안 마취한 후 상피제거회전술(Amoils epithelial scrubber<sup>®</sup>, Innovative excimer solution Inc., Toronto, Canada)을 이용하여 각막상피를 8 mm 제거 후 엑시머레이저(Technolas 217z100<sup>®</sup>, Baush and Lomb surgical, Irvine, CA, USA)를 이용하여 광학부 크기를 6.0-7.2 mm 크기로 하여 레이저를 조사하였다. 레이저 조사 후 바로 각막절제 부위를 차가운 평형염액(BSS<sup>®</sup>, Alcon Laboratories Inc., Fort Worth, TX, USA) 30 mL로 세척한 후 치료용 콘택트렌즈를 시술한 각막 위에 덮었다.

환자들은 기본적으로 수술 후 각막 상피가 회복되기 전까지는 0.3% levofloxacin (Cravit<sup>®</sup>, Santen, Osaka, Japan)을 하루 6회, 20% 자가혈청안약을 2시간마다 점안하였으며, 각막상피가 회복된 후에는 1% rimexolon (Vexol<sup>®</sup>, Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 하루 4회 점안한 후 이어서 0.1% fluorometholone (Flumetholon<sup>®</sup> 0.1, Santen, Osaka, Japan)을 하루 4회 3개월간 사용하였고, 0.1% sodium hyaluronate (Hyalein-mini<sup>®</sup> 0.1%, Santen, Osaka, Japan)를 하루 6회 이상 점안하는 고식적 치료를 시행 받았다. 고식적인 치료와 함께 각막상피가 회복된 후부터 0.05% 사이클로스포린(Restasis<sup>®</sup>, Allergan, Irvine, CA, USA)을 하루 2회, 3개월간 추가로 점안한 환자 25명을 Group I로 선정하였고, 고식적인 치료만 시행한 환자 25명을 Group II로 선정하였다. 모든 환자들에 대해 수술 전에 나안시력, 교정시력, 구면렌즈대응치, 눈물막파괴시간(tear break-up time, BUT), 각결막표면형광염색검사(fluorescein staining score, F-stain), Schirmer I 검사, 안구표면질환지수(ocular surface disease index, OSDI)를 측정하였으며, 수술 후 각막절삭 깊이 및 직경을 확인하였다. 수술 후 2주, 1, 2, 3개월에 나안시력, 눈물막파괴시간, 각결막표면형광염색검사, Schirmer I 검사, 안구표면질환지수를 측정하여 각 군의 수술 전후 치료 효과 및 두 군 간의 치료 효과를 비교하였으며, 수술 후 3개월에 교정시력을 측정하였다. 모든 환자들에서 단안만을 연구에 이용하였으며, 환자의 우안을 선택하였다.

눈물막파괴시간 측정은 0.5%로 희석시킨 형광색소(Fluorescite<sup>®</sup>, Alcon Laboratories Inc., Fort Worth, TX, USA) 10 µL를 마이크로피펫을 사용하여 하측 구결막에 넣고 피검자가 수 초간 몇 번 눈을 깜박이게 한 후 염색된 눈물막 층에서 검은 점, 구멍, 또는 줄의 형태로 형광 색소 염색의

결손이 관찰될 때까지 시간을 세극등현미경의 코발트 블루 광원을 이용하여 측정하였다. 각결막표면형광염색검사는 Oxford schema를 이용하여 각막에 염색되는 점상 반흔에 따라서 0-5점으로 나누어 점수화하였다. Schirmer I 검사는 점안마취 없이 5 × 35 mm 크기의 Whatman No.41 filter paper (Tear Touch®, Madhu Instruments Pvt. Ltd., New Delhi, India)를 아래 눈꺼풀의 외측 1/3 부분의 구결막에 위치시키고 5분 동안 눈꺼풀 운동을 자유롭게 한 후 눈물에 의해 filter paper가 젖은 부위의 길이를 재어 눈물분비량을 밀리미터 단위로 측정하였다. 안구표면질환지수는 증상에 대한 설문 조사를 통해, 건성안 증상(ocular symptoms) 관련 항목, 시력(vision-related function) 관련 항목 및 환경적인 자극(environmental triggers) 관련 항목으로 세분화하였고, 증상의 정도를 0-4로 점수화하여 증상이 항상 있을 경우를 4, 없는 경우를 0으로 정하여 평가하였다. 총 12개의 질문에 대해 답한 점수를 모두 더한 후 100을 곱한 값을 응답한 항목 개수에 4를 곱한 값으로 나누어 가장 심각한 100 점부터 전혀 증상이 없는 0점까지 나타내었다.

통계학적 분석은 PAWS 18.0 version (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며 반복측정 분산분석(repeated measure analysis of variance)을 사용하여 수술 전과 수술 후 경과관찰 기간 동안 각 군의 치료 효과를 분석하였고, 독립표본 *t* 검정과 Mann-Whitney *U* 검정을 이용하여 두 치료군 간의 차이를 비교하였으며, 성별비교는 카이제곱검정을 이용하였고, *p* < 0.05인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

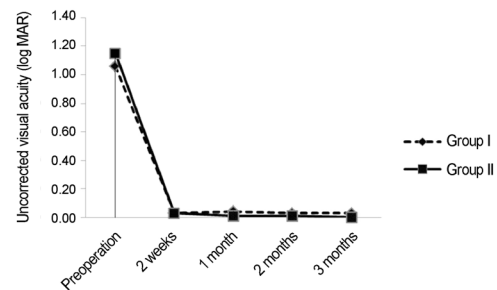
고식적 치료에 0.05% 사이클로스포린을 추가 점안한

Group I 25명 환자의 평균나이는 25.4 ± 6.6세이고, 고식적 치료를 한 Group II 25명 환자의 평균나이는 25.8 ± 5.3세였다. 두 군에서 술 전 나안시력, 교정시력, 구면렌즈대응치, 각막절제 깊이, 그리고 안구건조증 검사인 눈물막파괴 시간, 각결막표면형광염색검사, Schirmer I 검사, 안구표면질환지수는 유의한 차이가 없었다(Table 1). 나안시력은 두 군에서 수술 후 호전되어 경과 관찰기간 동안 잘 유지되었으며, 각 시점 간 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Fig. 1). 수술 후 3개월째 측정한 교정시력 또한 두 군 모두 대수시

### A

	Pre-operation	2 weeks	1 month	2 months	3 months
Group I	1.06 ± 0.32	0.03 ± 0.07*	0.04 ± 0.09*	0.03 ± 0.08*	0.03 ± 0.07*
Group II	1.15 ± 0.20	0.03 ± 0.05*	0.01 ± 0.03*	0.01 ± 0.03*	0.00 ± 0.02*

### B



**Figure 1.** Comparison of uncorrected visual acuity between the groups over time. (A) Group I and group II show a significant difference compared to preoperative values during the follow-up period (compared with preoperative value by repeated measure analysis of variance [ANOVA]). (B) There was no statistically significant difference between the groups (compared by Mann-Whitney *U*-test). Group I = conventional treatment + 0.05% cyclosporine A; Group II = conventional treatment. \**p* < 0.05.

**Table 1.** Demographics of the study groups

	Group I	Group II	<i>p</i> -value
Number of eyes	25	25	
Patients (male:female)	10:15	8:17	0.556*
Mean age (years)	25.4 ± 6.6	25.8 ± 5.3	0.523†
Uncorrected visual acuity (log MAR)	1.06 ± 0.32	1.15 ± 0.20	0.693†
Best corrected visual acuity (log MAR)	0	0	1.000†
Spherical equivalent (diopter)	-4.86 ± 2.27	-5.17 ± 2.45	0.352‡
Ablation depth (μm)	83.28 ± 30.70	87.33 ± 26.67	0.245‡
Ablation diameter (mm)	6.54 ± 0.30	6.45 ± 0.31	0.589‡
Tear BUT (second)	6.64 ± 2.62	6.56 ± 2.95	0.920‡
F-stain	0.64 ± 0.91	0.72 ± 1.21	0.792‡
Schirmer I test (mm)	11.93 ± 5.71	12.40 ± 10.67	0.832‡
OSDI	24.78 ± 12.80	23.74 ± 16.07	0.696‡

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated. 'Group I' is 'conventional treatment + 0.05% cyclosporine A' and 'Group II' is 'conventional treatment'.

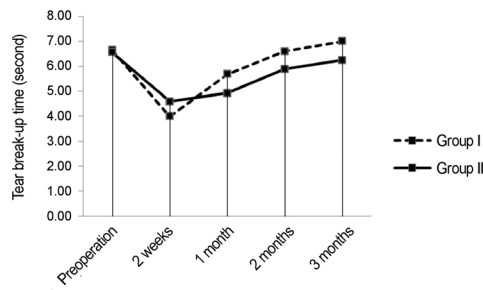
BUT = break-up time; F-stain = fluorescein staining score; OSDI = ocular surface disease index.

\*Chi-square test; †Mann-Whitney *U*-test; ‡Student's *t*-test.

A

	Pre-operation	2 weeks	1 month	2 months	3 months
Group I	6.64 ± 2.62	4.00 ± 1.47*	5.68 ± 2.37	6.60 ± 2.22	7.00 ± 2.52
Group II	6.56 ± 2.95	4.60 ± 2.40*	4.92 ± 2.47*	5.88 ± 2.86	6.24 ± 3.37

B

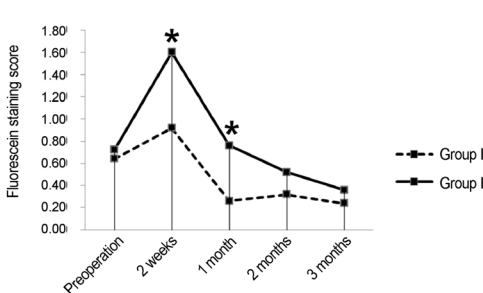


**Figure 2.** Comparison of tear break-up time between the groups over time. (A) Group I shows a significant difference at 2 weeks compared with preoperative value, and group II at 2 weeks and 1 month ( $p < 0.05$ , compared with preoperative value by repeated measure analysis of variance [ANOVA]). (B) There is no statistically significant difference between the groups during the follow-up period (compared by Student's  $t$ -test). Group I = conventional treatment + 0.05% cyclosporine A; Group II = conventional treatment. \* $p < 0.05$ .

A

	Pre-operation	2 weeks	1 month	2 months	3 months
Group I	0.64 ± 0.91	0.92 ± 0.76*	0.26 ± 0.52	0.32 ± 0.69	0.24 ± 0.52
Group II	0.72 ± 1.21	1.60 ± 1.22*	0.76 ± 0.83	0.52 ± 0.71	0.36 ± 0.76*

B



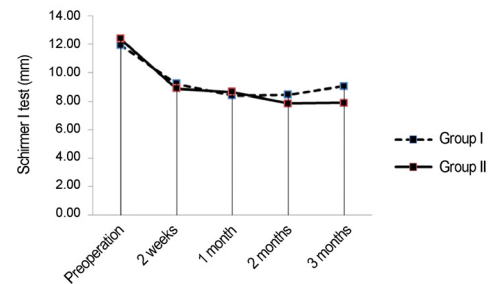
**Figure 3.** Comparison of fluorescein staining score between the groups over time. (A) Group I shows a significant difference at 2 weeks compared with preoperative value, and group II at 2 weeks and 3 months ( $p < 0.05$ , compared with preoperative value by repeated measure analysis of variance [ANOVA]). (B) There is a statistically significant difference between the groups at 2 weeks and 1 month ( $p < 0.05$ , compared by Student's  $t$ -test). Group I = conventional treatment + 0.05% cyclosporine A; Group II = conventional treatment. \* $p < 0.05$ .

력 0으로 차이가 없었다. 눈물막파괴시간은 Group I에서는 술 전에 비해 2주째 유의하게 감소하고 Group II에서는 2주, 1개월째 술 전에 비해 유의하게 감소하였으며 Group I은 술 후 2개월째 Group II는 술 후 3개월째 술 전 상태로 회복되어 눈물막파괴시간 회복은 Group I이 더 빨리 회복

A

	Pre-operation	2 weeks	1 month	2 months	3 months
Group I	11.93 ± 5.71	9.22 ± 4.24	8.41 ± 3.98	8.44 ± 3.36	9.04 ± 4.80
Group II	12.40 ± 10.67	8.88 ± 5.99	8.64 ± 5.05	7.84 ± 5.48	7.89 ± 6.11

B

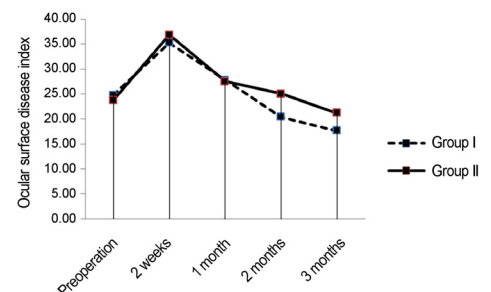


**Figure 4.** Comparison of Schirmer I test between the groups over time. (A) Group I and group II shows no significant difference during the follow-up period compared with preoperative values (compared with preoperative value by repeated measure analysis of variance [ANOVA]). (B) There is no statistically significant difference between the groups during the follow-up period (compared by Student's  $t$ -test). Group I = conventional treatment + 0.05% cyclosporine A; Group II = conventional treatment.

A

	Pre-operation	2 weeks	1 month	2 months	3 months
Group I	24.78 ± 12.80	35.30 ± 19.10	27.78 ± 15.46	20.41 ± 16.55	17.67 ± 17.83
Group II	23.74 ± 16.07	36.86 ± 13.79	27.53 ± 13.77	25.01 ± 13.13	21.25 ± 10.65

B



**Figure 5.** Comparison of ocular surface disease index between the groups over time. (A) Group I and group II shows no significant difference during the follow-up period compared with preoperative value (compared with preoperative value by repeated measure analysis of variance [ANOVA]). (B) There is no statistically significant difference between the groups during the follow-up period (compared by Student's  $t$ -test). Group I = conventional treatment + 0.05% cyclosporine A; Group II = conventional treatment.

되는 양상이지만 두 군 간의 차이는 없었다(Fig. 2).

각결막표면형광염색검사는 Group I에서 술 전  $0.64 \pm 0.91$ 에서 술 후 2주째  $0.92 \pm 0.76$ 으로 Group II에서 술 전  $0.72 \pm 1.21$ 에서 술 후 2주째  $1.60 \pm 1.22$ 로 유의하게 증가하였다( $p < 0.05$ ). 두 군 간의 비교에서도 술 후 2주째와 술 후 1

개월째 Group II가 Group I에 비해 유의하게 증가하였고 ( $p<0.05$ ), Group I은 술 후 1개월째, Group II는 술 후 2개월째 술 전 상태로 회복되어 Group I에서 더 빠른 회복을 보였다(Fig. 3). Schirmer I 검사는 Group I과 Group II에서 경과 관찰 기간 동안 술 전에 비해 감소하였지만 유의한 차이를 보이지는 않았고 두 군 간의 비교도 차이가 없었다(Fig. 4).

환자의 안구 건조 증상을 주관적으로 점수화한 안구표면 질환지수는 수술 전과 후에 비교해 보면 Group I과 Group II 모두에서 경과관찰 기간 내에 유의한 차이를 보이지는 않았으나, Group I은 술 후 2주째 가장 많이 증가하였다가 술 후 2개월째 술 전 상태로 회복하였고 Group II는 술 후 3개월째 술 전 상태를 회복하여 Group I에서 Group II보다 통계적으로 유의하지 않지만 빠른 회복을 보였다(Fig. 5).

## 고 찰

굴절교정레이저각막절제술 후 창상치유반응은 우선 각막상피의 손상 후 괴사세포(necrotic cell)를 제거하기 위해서 다양한 염증관련 세포인 대식세포(macrophage), 단핵세포(monocytes), 다형핵호중성구(Polymorphonuclear leukocyte), T세포(T cell) 등이 손상된 상피주변에 침윤되면서 괴사세포를 제거하고 인접 세포에서 상피세포의 이주 및 증식으로 손상된 상피가 재생되며 각막실질세포는 상피가 제거된 부분에서 자멸사가 일어나다가 이후 각막 실질에 여러 종류의 사이토카인들 interleukin (IL)-1, tumor necrosis factor (TNF), transforming growth factor (TGF), platelet-derived growth factor (PDGF), epithelial growth factor (EGF) 등이 분비가 되고 또한 여러 가지 염증세포들이 각막실질에 나타나면서 상처치유반응이 나타난다. 또한 여러 가지 염증 사이토카인 등의 신호에 따라서 인접 각막실질에서 각막실질세포(keratocyte)가 이주하고 특히 transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ )에 의해서 각막실질세포가 근섬유아세포(myofibroblast)로 변형되어 각막실질의 창상치유 반응이 일어나는데 이러한 각막실질의 치유 반응이 과도하게 일어나면 굴절교정술 후 근시로 퇴행하거나 각막혼탁이 생겨 시력저하의 원인이 된다. 이처럼 굴절교정레이저각막절제술의 창상치유반응은 초기 상피의 재생과 이후 각막실질의 치유반응에 여러 가지 염증세포나 염증 사이토카인이 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>29</sup> 따라서 굴절교정레이저각막절제술 후 안구표면의 변화는 레이저에 의해서 절단된 각막실질과 지각신경에 의해 유발될 뿐만 아니라, 여러 종류의 창상치유에 관여하는 염증매개 물질과 염증세포에 의해서 안구표면의 염증이 발생하여 유발되며, 이로 인하여 술 후

안구건조증이 심해질 수 있다.

최근 여러 연구에서 안구건조증의 발생기전에서 안구표면의 염증 반응이 핵심요소로 생각되고 있고,<sup>4,17,18</sup> 안구건조증 치료제로 항염증제가 광범위하게 사용되고 있다. 안구건조증의 치료제로 사용되는 항염증제의 대표적인 약제인 0.05% 사이클로스포린 점안약(Restasis®, Allergan)은 2002년 Food and Drug Administration (FDA)에서 중등도 이상의 안구건조증 환자에서 치료 효과를 인정 받아 지금까지 안전성과 효능을 인정 받으면서 가장 널리 사용되고 있는 안구건조증 치료제이다.<sup>21</sup> 안구건조증에서 0.05% 사이클로스포린 안약은 결막 조직 내 T 림프구의 감소와 염증성 사이토카인의 생성을 억제하여 안구표면과 눈물샘의 염증반응을 조절하고 결막 점액세포의 밀도를 증가시키며 눈물의 생성을 촉진하는 것으로 알려져 있다.<sup>20-23</sup> 최근에는 안구의 수술에서도 안구건조증이 유발되며 또한 기존의 안구건조증 환자가 안구 수술을 받았을 때 안구건조증이 악화될 수 있고 이러한 것은 수술 후 환자의 시력의 질과 만족도를 저하시킬 수 있는 원인이 되는 것으로 알려져 있다. 그래서 백내장과 굴절교정 수술 후 안구건조증의 치료제로 0.05% 사이클로스포린 안약의 효과에 대한 연구가 발표되었고, 그 결과 사이클로스포린은 수술 후 유발된 안구건조증 치료에 효과적인 것으로 알려져 있다.<sup>11,24,28,30-32</sup>

엑시머레이저를 이용한 굴절교정수술은 대표적으로 라식수술과 각막표면연마굴절수술로 나누어지는데 각막표면연마굴절수술의 대표적인 굴절교정레이저각막절제술은 라식수술에 비해서 각막상피가 제거되고 보우만막이 손상되어 라식수술에 비해 상대적으로 수술 초기에 많은 염증 매개물질이 분비되고 각막실질에도 더 많은 염증세포가 침윤되어서 상처치유반응이 초기에 더 심하게 일어난다. 그래서 수술 후 항염증제의 적절한 치료는 안구표면을 초기에 안정시키고 술 후 안구건조증의 치료에 도움을 줄 것으로 생각한다. 지금까지 여러 연구에서 굴절교정수술 후 발생하는 안구건조증에도 0.05% 사이클로스포린 안약을 추가 사용하면 술 후 안구건조증이 개선된다고 발표되고 있다.<sup>11,24-27</sup> 이 연구들의 대부분은 라식수술과 연관된 술 후 안구건조증 치료 효과에 관한 것이다. 그래서 저자들은 각막표면연마굴절수술의 대표인 굴절교정레이저각막절제술 후 안구표면의 변화로 발생한 안구건조증의 치료에 0.05% 사이클로스포린 안약의 효과를 알아보고자 연구를 하였다.

여러 연구에서 라섹수술이나 굴절교정레이저각막절제술을 시행 받은 후 초기에 안구건조증에 관련된 지표가 저하되는 것으로 보고되었다.<sup>10,33-36</sup> 각막지각의 경우 수술 초기 2주까지 감소되었다가 술 후 1개월에서 12개월까지 다양한 회복 기간을 보고하고 있다. 이는 각막절제량에 의한 각막

지각 신경의 절단 깊이와 레이저 빔의 발달로 과거의 broad beam 방식에서 최근의 flying spot beam 방식으로 전환되면서 생긴 레이저 차이에 의한 것으로 생각된다. 눈물막과 피시간의 경우 술 후 초기에 1개월까지 감소하며 3-6개월 이후에 술 전 상태로 회복한다는 보고가 있고, Schirmer 검사의 경우 6개월까지도 술 전 상태로 회복하지 못한다고 보고되고 있다. 각결막표면형광염색검사의 경우 수술 초기에 가장 많이 증가하다가 차츰 줄어드는 것으로 보고되고 있다. 이렇듯 대부분의 각막표면형마굴절수술의 경우에는 수술 후 초기에 안구건조증이 심해지는 것을 알 수 있다. 저자들의 연구에서도 술 후 고식적 치료를 한 Group II를 보면 눈물막과피시간은 술 후 2주와 1개월째, 각결막표면형광염색검사는 술 후 2주째 악화되어 기존의 연구와 마찬가지로 술 후 초기에 안구건조증이 심해지는 것으로 나타났다.

저자들의 연구에서 눈물막과피시간은 두 군 모두 술 전에 비해 술 후 2주째 의미 있게 감소하였는데 두 군 비교에서 통계적으로 의미는 없었지만 0.05% 사이클로스포린을 추가 점안한 Group I이 술 후 1개월부터 더 빠른 회복 양상을 보이고 술 후 2개월째 술 전 상태를 회복하였지만, 고식적으로 치료한 Group II는 술 후 3개월까지 술 전 상태를 회복하지 못하였다. 각결막표면형광염색검사는 두 군 모두 술 후 2주째 의미 있게 증가하다가 술 후 1개월째 감소하였다. 두 군 비교에서 술 후 2주째와 1개월째 0.05% 사이클로스포린 안약을 추가 점안한 Group I이 유의하게 낮아서 0.05% 사이클로스포린 안약이 수술 초기의 안구표면 염증을 효과적으로 낮추는 것으로 나타났다. Schirmer I 검사는 두 군 모두에서 술 전보다 감소하여 술 후 3개월까지는 술 전 상태를 회복하지 못하여 기존의 연구처럼 눈물분비의 회복이 느렸다. 안구표면질환지수는 통계적 의미는 없지만 두 군 모두에서 술 후 2주째 증가하여 차츰 감소하였으나 0.05% 사이클로스포린 안약을 추가 점안한 Group I이 좀 더 빨리 감소되는 양상을 보였다.

Kang and Kim<sup>28</sup>의 연구에서 라식수술 전과 후 0.05% 사이클로스포린 안약을 사용한 군과 사용하지 않은 군을 비교하였을 때 0.05% 사이클로스포린 안약을 사용한 군이 눈물막과피시간에서 수술 후 2주와 4주째 의미 있게 향상되었고, 특히 술 후 1주 초기에 눈물액 삼투압이 의미 있게 낮아진 것을 보고하였으며, 각결막표면형광염색검사와 안구표면질환지수도 유의하지 않지만 향상됨을 발표하여 0.05% 사이클로스포린 안약이 굴절 수술 후 초기의 눈물막 안정에 도움을 준다고 보고하였다. Lee et al<sup>26</sup>의 연구에서도 라식수술 후 고식적 치료만 한 군과 0.05% 사이클로스포린 안약을 추가 사용한 군을 비교하였을 때 0.05% 사이

클로스포린 안약을 추가 사용한 군이 술 후 4주째 안구건조증 증상 점수와 눈물막과피시간에서 의미 있는 차이를 보이고, 0.05% 사이클로스포린 안약을 사용한 군은 8주째 술 전 상태의 회복을 보여 0.05% 사이클로스포린 안약 사용은 술 후 초기 눈물막과피시간과 안구건조증 증상의 치료에 효과적인 것으로 보고하였다. Salib et al<sup>11</sup>은 라식수술 1개월 전부터 술 후 3개월까지 0.05% 사이클로스포린 안약을 사용한 군이 인공눈물을 사용한 군에 비해서 안구건조증 지표는 차이가 없었지만, 술 후 굴절력이  $\pm 0.5$ 디옵터 이내에 술 후 3개월에서 6개월까지 유지되는 비율이 0.05% 사이클로스포린 안약을 사용한 군에서 통계적으로 의미 있게 높으므로 0.05% 사이클로스포린 안약은 인공눈물보다 라식수술 후 굴절력의 안정에 기여함을 발표하였다. 또한 Ursea et al<sup>25</sup>은 라식수술 후 0.05% 사이클로스포린 안약을 투여한 군과 고식적 치료군에서 술 후 3개월째 나안시력 1.0 이상인 경우가 사이클로스포린 안약을 투여한 군 81.6%, 고식적 치료군 69.4%로 술 후 경과 관찰 기간 내 훨씬 빠른 시력회복을 보고하였다.

0.05% 사이클로스포린 안약이 만성적인 안구표면의 염증이나 안구건조증에서 치료효과를 보이기 위해서는 2-3개월의 선행치료가 필요하다고 알려져 있다. 하지만 위에서 살펴본 여러 연구들과 저자들의 연구에서 0.05% 사이클로스포린 안약은 수술 후 대부분 초기에 효과가 나타나서 술 후 안구표면과 굴절력을 초기에 안정화하였다. 이러한 반응의 차이는 0.05% 사이클로스포린 안약이 만성적인 안구표면의 염증에 작용하는 것과 달리 수술 후에는 상처치유 반응에서 나타나는 여러 가지 염증세포나 염증매개물질이 수술 직후부터 많이 침윤되고 분비되는데, 이 시기에 0.05% 사이클로스포린 안약은 초기의 안구표면의 항염증 효과와 면역중재역할에 직·간접적으로 작용할 것으로 생각된다. 또한 술 후 항염증 치료제로 같이 사용하는 스테로이드 안약은 술 후 초기에 강력하게 작용하므로 치료 효과가 상승한 것으로 생각되면 향후 정확한 기전에 대한 연구가 필요할 것이다. 물론 0.05% 사이클로스포린 안약을 수술 전부터 충분히 사용하는 것이 수술 후부터 사용한 것에 비해 더 효과가 있을 것으로 생각되지만, 아직 수술에 따른 0.05% 사이클로스포린 안약의 적절한 사용시기에 따른 연구는 없어 향후 이에 대한 추가적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 사이클로스포린 안약의 점안 후 눈조직 분포에 대한 연구에서 사이클로스포린은 각막과 결막 등 안구표면에 높은 농도로 침투되어 있지만 방수나 혈액에는 미미한 농도만 존재한다고 알려져 있다.<sup>37</sup> Salib et al<sup>11</sup>과 Ursea et al<sup>25</sup>의 연구에서 사이클로스포린 안약을 사용한 것이 초기에 눈물막을 안정화시키고, 초기 시력회복과 굴절력의 안정화

에 도움을 주는 것으로 발표되었다. 이는 사이클로스포린 안약이 안구표면의 염증에 작용하는 것 이외에도 각막실질의 창상치유반응에 관여할 것으로 생각되며, 이 부분에 대해서 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 연구디자인에서 open-label의 후향적 연구인 단점이 있고, 대조군에서 0.05% 사이클로스포린의 용매(vehicle carrier)를 대조군으로 한 군을 설정하지 못하여 vehicle carrier에 대한 효과에 연구결과에 영향을 줄 수 있는 점을 완전히 배제할 수 없어서 추가적인 연구가 필요하다. 또한 3개월간의 짧은 기간의 연구와 대상자 수가 상대적으로 적어서 향후 더 많은 환자를 대상으로 장기간의 효과에 대한 추가적 연구가 필요할 것으로 보인다. 결론적으로 굴절교정레이저각막절제술 후 안구표면 염증 치료를 위해 고식적 치료 안약에 추가적으로 0.05% 사이클로스포린 안약을 사용하는 것은 술 후 초기에 안구표면의 염증을 감소시켜 눈물막을 안정시키는 효과가 있는 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- Shin KH, Shyn KH. 2007 survey for KSCRS members-current trends in refractive surgery in Korea. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1468-74.
- Trattler WB, Barnes SD. Current trends in advanced surface ablation. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:330-4.
- Ghadhfan F, Al-Rajhi A, Wagoner MD. Laser in situ keratomileusis versus surface ablation: visual outcomes and complications. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:2041-8.
- The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75-92.
- Cho YK, Kim MS. Dry eye after cataract surgery and associated intraoperative risk factors. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:65-73.
- Aras C, Ozdamar A, Bahcecioglu H, et al. Decreased tear secretion after laser in situ keratomileusis for high myopia. *J Refract Surg* 2000;16:362-4.
- Toda I, Asano-Kato N, Komai-Hori Y, Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2001;132:1-7.
- Hong JW, Kim HM. The changes of tear break up time after myopic excimer laser photorefractive keratectomy. *Korean J Ophthalmol* 1997;11:89-93.
- Lee JB, Ryu CH, Kim J, et al. Comparison of tear secretion and tear film instability after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1326-31.
- Lee BH, Kim EJ, Kim JH, et al. Changes in corneal sensation, tear film stability and ocular surface after advanced surface ablation. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:408-15.
- Salib GM, McDonald MB, Smolek M. Safety and efficacy of cyclosporine 0.05% drops versus unpreserved artificial tears in dry-eye patients having laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:772-8.
- Stern ME, Gao J, Siemasko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-16.
- Horwath-Winter J, Vidic B, Schwantzer G, Schmut O. Early changes in corneal sensation, ocular surface integrity, and tear-film function after laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:2316-21.
- Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24-30.
- Melki SA, Azar DT. LASIK complications: etiology, management, and prevention. *Surv Ophthalmol* 2001;46:95-116.
- Ambrósio R Jr, Tervo T, Wilson SE. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg* 2008;24:396-407.
- Solomon A, Dursun D, Liu Z, et al. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2283-92.
- Wilson SE. Inflammation: a unifying theory for the origin of dry eye syndrome. *Manag Care* 2003;12(12 Suppl):14-9.
- Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4293-301.
- Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7.
- Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology* 2000;107:631-9.
- Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90-5.
- Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, et al. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489-96.
- Peyman GA, Sanders DR, Battle JF, et al. Cyclosporine 0.05% ophthalmic preparation to aid recovery from loss of corneal sensitivity after LASIK. *J Refract Surg* 2008;24:337-43.
- Ursea R, Purcell TL, Tan BU, et al. The effect of cyclosporine A (Restasis) on recovery of visual acuity following LASIK. *J Refract Surg* 2008;24:473-6.
- Lee HS, Jang JY, Lee SH, et al. Clinical effectiveness of topical cyclosporine 0.05% after laser epithelial keratomileusis. *Cornea* 2013;32:e150-5.
- Hessert D, Tanzer D, Brunstetter T, et al. Topical cyclosporine A for postoperative photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:539-47.
- Kang KW, Kim HK. Efficacy of topical cyclosporine in mild dry eye patients having refractive surgery. *J Korean Ophthalmol Soc* 2014;55:1752-7.
- Tomás-Juan J, Murueta-Goyena Larrañaga A, Hanneken L. Corneal regeneration after photorefractive keratectomy: a review. *J Optom* 2015;8:149-69.
- Donnenfeld ED, Solomon R, Roberts CW, et al. Cyclosporine 0.05% to improve visual outcomes after multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:1095-100.
- Choi W, Yoon KC. Effect of 0.1% sodium hyaluronate and 0.05%

- cyclosporine on tear film parameters after cataract surgery. J Korean Ophthalmol Soc 2011;52:800-6.
- 32) Jeon JH, Kim HS, Jung JW, et al. Effect of cyclosporin A on tear film and corneal aberration after cataract surgery. J Korean Ophthalmol Soc 2014;55:978-83.
- 33) Pérez-Santonja JJ, Sakla HF, Cardona C, et al. Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for low myopia. Am J Ophthalmol 1999;127:497-504.
- 34) Murphy PJ, Corbett MC, O'Brart DP, et al. Loss and recovery of corneal sensitivity following photorefractive keratectomy for myopia. J Refract Surg 1999;15:38-45.
- 35) Herrmann WA, Shah CP, von Mohrenfels CW, et al. Tear film function and corneal sensation in the early postoperative period after LASEK for the correction of myopia. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;243:911-6.
- 36) Kim M, Chung SK. The changes of tear break-up time and schirmer's test after photorefractive keratectomy. J Korean Ophthalmol Soc 2001;42:228-34.
- 37) Tang-Liu DD, Acheampong A. Ocular pharmacokinetics and safety of ciclosporin, a novel topical treatment for dry eye. Clin Pharmacokinet 2005;44:247-61.

---

= 국문초록 =

## 굴절교정레이저각막절제술 후 0.05% 사이클로스포린이 안구표면에 미치는 효과

**목적:** 굴절교정레이저각막절제술(photorefractive keratectomy) 후 0.05% 사이클로스포린 점안액이 안구표면에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

**대상과 방법:** 굴절교정레이저각막절제술을 받은 50명 50안을 대상으로 술 후 고식적 안약과 0.05% 사이클로스포린을 하루 2회씩 3개월 함께 점안한 환자 25명을 group I, 술 후 고식적 안약만 점안한 환자 25명을 group II로 나누었다. 수술 전과 술 후 2주, 1, 2, 3개월에 시력, 눈물막파괴시간, 각결막표면형광염색검사, Schirmer I, 안구표면질환지수 측정을 시행한 후 두 군을 비교 분석하였다.

**결과:** 각결막표면형광염색검사에서는 0.05% 사이클로스포린을 추가 점안한 group I이 group II에 비해 술 후 2주와 1달째 통계학적으로 의미 있게 감소하였다( $p < 0.05$ ). 나안시력, 눈물막파괴시간, Schirmer I, 안구표면질환지수는 두 군에서 의미 있는 차이가 없었으나 0.05% 사이클로스포린을 추가 점안한 group I이 더 효과적인 양상을 보였다.

**결론:** 굴절교정레이저각막절제술 후 안구표면 염증 치료를 위해 고식적 치료 안약에 추가적으로 0.05% 사이클로스포린 안약을 사용하는 것은 술 후 조기에 눈물막을 안정시키는 효과가 있는 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2016;57(5):710-717〉

---