

## 한국 원추각막 환자의 실태 조사 및 유전 역학 연구

주천기<sup>1,2</sup> · 노창래<sup>1,2</sup> · 목지원<sup>2</sup> · 리영준<sup>2</sup> · 김동해<sup>3</sup> · 박영기<sup>4</sup>

가톨릭대학교 의과대학 안과 및 시과학교실<sup>1</sup>, 가톨릭대학교 의과대학 시과학연구소<sup>2</sup>, 명동성모안과<sup>3</sup>, 이원희 박영기 안과의원<sup>4</sup>

**목적:** 원추각막 환자를 대상으로 설문 조사, 안과적 검사, 유전자 검사 결과를 실시하여 국내 원추각막 환자의 실태와 유전역학 현황을 보고하고자 하였다.

**대상과 방법:** 2007년 9월부터 2009년 8월까지 내원한 원추각막 환자 190명을 대상으로 설문과 안과적 검사를 통하여 실태 조사를 실시하였고, 원추각막의 유전적 소인 규명을 위해 원추각막 환자로부터 채혈 후 민감 후보 유전자 분석을 하였다.

**결과:** 환자의 연령은 평균 29.6세로서 77%에서 눈 비빔 증상이 있었고, 17%에서는 아토피, 알레르기, 천식 등의 질환이 동반되었다. 세극등 검사에서는 보그트선이 32%로 가장 높은 빈도로 관찰되었고 원추각막 질환에 대한 가족력은 관찰되지 않았다. 유전자 분석 결과 VSX1, LUM, IL1B에서 민감 유전자 변이가 관찰되었다.

**결론:** 원추각막환자의 실태와 유전역학 조사를 통해 한국인 원추각막 환자의 현황을 파악하였고 특히 한국인 원추각막환자에서 유의한 민감 유전자 변이를 발견하였다.

〈대한안과학회지 2012;53(6):839-848〉

원추각막은 양측성이며 비대칭적이고 만성적이면서 진행성으로 각막이 돌출하는 질환이다. 특징적으로 각막이 왜곡되고 곡률이 증가하며 정점부위 각막은 얇아지고 각막 반흔이 생겨서 진행성 근시와 부정난시를 유발한다.<sup>1-3</sup> 조직학적으로 원추각막 기질의 두께는 정상 두께의 25% 미만까지 감소할 수 있어서 광범위한 왜곡이 생길 수 있다.<sup>4</sup>

원추각막의 원인은 아직 명확하게 규명되어 있지 않지만, 자외선, 알레르기, 아토피, 스트레스,<sup>2-5</sup> 콘택트 렌즈 착용<sup>6</sup> 및 이로 인한 단백분해효소활성증가,<sup>4,7</sup> 단백질분해효소 억제제 수준 감소,<sup>8-10</sup> 산화 손상증가,<sup>11</sup> 각막세포 자멸사<sup>12,13</sup> 등이 연관되어 있다고 알려져 있다. 또한 원추각막 환자의 6-8%가 유전력을 가지고 있고 상염색체 우성 또는 열성의 유전 양상을 나타내며, 특히 일란성 쌍둥이에서 높은 일치율을 보이고 있어 유전적 요인 역시 원추각막의 병인으로 제시되고 있다. 그간의 연구에 의하면 원추각막의 경우 20p11-q11, 16q22.3-q23.1, 15q22.32-24.2, 2p24,

3p14-q13, 5q14.3-q21.1의 유전자 좌위에서 높은 연관성을 나타내고 있다. 특히 20p11-q11에 위치하고 있는 visual system homeobox 1 homolog, CHX10-like (zebrafish, VSX1) 전사인자의 연관성이 대두되고 있으나, 민족에 따라 변이 양상과 발생 빈도가 차이가 있어 원추각막 고유의 민감 유전자로서 기능하기에는 아직 많은 논란이 되고 있다.<sup>14-19</sup>

이처럼 원추각막의 병인에 대한 다양한 가설이 제시되고 있는 데에 비해 명확하게 규명된 병인은 없는 실정이다. 또한 치료를 위해 다양한 렌즈의 사용과 수술 기법이 제시되고 있으나 원추각막의 진행이 심화되는 경우에는 각막 이식 외에 특별한 치료법이 없다. 그러므로 이 연구에서는 원추각막 발생 및 심화 방지를 위한 조기 진단 기준을 마련하기 위해 원추각막 실태 조사와 한국인 고유의 원추각막 민감 유전자 데이터 베이스를 구축하고자 하였다.

### 대상과 방법

2007년 9월부터 2008년 8월까지의 1차년도에는 원추각막 실태 조사를 위한 설문지 및 조사지를 작성하였고 원추각막 환자의 실태 조사와 원추각막 환자 등록 사업을 시행하였으며 원추각막 환자의 유전적 소인 규명을 위한 혈액 수집도 병행하였다. 2008년 9월부터 2009년 8월까지의 2차년도에는 1차년도의 원추각막 환자의 실태 조사와 등록사업을 확대 시행하였다. 원추각막 환자의 실태 조사 데이터 베이스

■ 접수 일: 2011년 3월 28일 ■ 심사통과일: 2011년 5월 18일  
■ 게재허가일: 2012년 4월 29일

■ 책임저자: 주 천 기

서울특별시 서초구 반포대로 222  
서울성모병원 안센터  
Tel: 02-2258-1188, Fax: 02-599-7405  
E-mail: ckjoo@catholic.ac.kr

\* 이 논문의 요지는 2010년 대한안과학회 제104회 학술대회에서  
숙제보고(구연)로 발표되었음.

\* 이 논문은 2007년 대한안과학회 숙제보고로 연구비 전액을 보조 받았음.

를 구축하여 역학분석을 시행하였으며 원추각막의 유전적 소인 규명을 위해 민감 후보 유전자 분석을 하였다.

원추각막 환자의 임상자료는 원추각막 카페 회원과 병원에 내원한 원추각막환자를 대상으로 본 대학 산하 병원과 콘택트렌즈 연구회회원 및 개원의 들을 통해 설문지, 조사지, 채혈을 통해 수집되었다. 본 역학 조사에 참여한 원추각막 환자에게 연구의 목적을 설명하였으며, 헬싱키(Helsinki) 선언을 준수하였고, 2005년 발효된 생명윤리법에 근거하여 환자의 동의서를 얻었다. 환자의 역학자료로는 나이와 성별, 안경 및 콘택트렌즈 등을 이용한 시력교정 형태, 눈 비침 정도, 굴절교정수술여부, 가족력, 일일 작업시간, 주거 환경, 직업, 학력, 각막이식 대가여부, 기타 전신 질환 등을 설문을 통해 조사하였다. 임상적 소견 항목에서는 편측성여부, 나안시력, 교정시력, 세극등 검사소견, 안압, 굴절이상, 각막만곡도, 초음파를 이용한 각막두께를 조사하였고 각막 지형도 검사 결과를 통해 각막굴절력, 각막모양, 각막두께, 전방 깊이를 조사하였다. 이와 함께 콘택트렌즈 착용 형태, 각막 흉터의 여부를 조사하였다.

원추각막의 진단은 세극등 검사소견을 기초로 하였고 각막지형도를 진단의 보조적 도구로 사용하였다. 진단을 위한 세극등 소견으로 중심각막실질의 두께 감소 및 돌출, 불규칙한 각막표면, 보그트 선 혹은 플라이셔 고리, 적어도 2 mm 이상의 특징적인 각막 흉터를 기준으로 삼았다. 각막지형도에서는 47.2D 이상의 중심각막만곡도, 상하 각막만곡도의 비대칭(I-S value)이 1.2 이상, 1.5D 이상의 sim-K 난시, 21도 이상의 skewed radial axes (SRAX) 중 한 가지 이상의 소견을 보일 때 진단적 가치를 부여하였다. 단, 양측 각막이식상태, 백내장, 인공수정체 삽입술 후 상태, 황반질환, 시신경질환, 녹내장 등이 유병된 경우는 제외 기준으로 하였다. 원추각막은 CLAO (contact lens association of ophthalmologists)의 기준에 따라 경도(mild): 각막중심부 굴절력이 45D 미만, 중등도(moderate): 각막중심부 굴절력이 45-52D, 중증(severe): 각막중심부 굴절력이 52D 초과로 구분하였고, 각막지형도를 사용하여 잠재적 원추각막과 원추각막을 구분하였다.

원추각막 민감 유전자 변이 분석을 위한 검체는 본 대학교 눈조직 유전자 은행의 연구 검체와 본 병원을 중심으로 한 연구 네트워크 병원으로부터 제공 받았다. 각 검체는 항응고제가 처리된 채혈관에 2 ml 채혈 후 Axygen Blood Extraction kit를 이용하여 genomic DNA를 추출하였다. 추출된 enomic DNA는 선별된 유전자내 변이 분석을 위해 제작된 Primer를 사용하여 증폭한 후 (Solgent, Korea), ethidium bromide를 이용하여 확인하였다.<sup>20-24</sup> 증폭된 유전자를 single strand conformational Polymorphism (SSCP),

restriction fragment length polymorphism (RFLP)와 direct sequencing의 방법을 통해 민감 유전자 변이 분석 양상을 조사하였고, 관찰된 유전자 변이 양상을 조사된 원추각막 역학 데이터와 비교 분석하였다.

통계학적인 분석은 SAS software (Version 8.01)을 이용하였다. Chi-square tests, Fisher's exact tests, Unpaired *t*-test와 Multiple regression 분석을 실시하였고, *p*-value가 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 유의하다고 간주하였다. 유전자 변이는 Hardy-Weinberg equilibrium (HWE)에 어긋나지 않는지를 GenePop Web ver 4.0을 통해 분석하였고, 유의성 분석은  $\chi^2$  test와 Fisher's exact tests, StatXact-8 software (Cytel Inc., Cambridge, MA)를 통해 검증하였다. 유전자 변이의 연관성은 상대적 위험도 분석을 통해 검증하였고, Haplotype은 expectation maximization (EM) Algorithm을 바탕으로 한 Haploview (ver 4.0)을 통해 분석하였다.<sup>25</sup>

## 결 과

원추각막 실태 조사는 총 190명의 환자를 대상으로 설문, 안과적 검사, 유전 검사를 시행하였고 남성의 비율은 57.9%, 여성의 비율은 42.1%이었다. 원추각막 환자의 최초 진단 연령은 16-20세가 32.4%, 21-25세가 29.6%로 나타나서 주로 청소년기와 청년기에 집중되어 있었고 현재 연령은 26-30세가 28.8%로 가장 높은 빈도를 차지하였다 (Table 1). 최초 시력 교정 시기는 11-15세가 46.9%로 가장 높은 빈도를 나타내었고 16-20세가 28.1%를 나타내었으며 11세 이하도 15.6%를 차지하였다 (Table 2). 최초의 시력 교정 방법은 안경과 콘택트렌즈가 각각 52.8%와 44.4%로 거의 유사한 경향을 보였으나 현재 교정 방법에 대한 설문에서는 콘택트렌즈 교정 빈도가 높아졌고 안경과 콘택트렌즈를 같이 사용하는 빈도 역시 2.8%에서 25%로

**Table 1.** Age at diagnosis and at clinic visit of keratoconus patients

Age (yr)	Age at diagnosis (%)	Age at clinic visit (%)
<11	0.9	0.4
11-15	13.0	2.3
16-20	32.4	6.7
21-25	29.6	21.4
26-30	14.8	28.8
31-35	7.4	21.7
36-40	0.9	9.0
41-45	0.9	3.8
46-50	0.0	2.3
50<	0.0	3.8

**Table 2.** Age of keratoconus patients at initiation of correction

Age at initial correction (yr)	Percentage of sample (%)
< 11	15.6
11-15	46.9
16-20	28.1
21-25	3.1
> 25	6.3

**Table 3.** Method of vision correction at initial trial and at present in keratoconus patients

	Initial trial (%)	Present (%)
Glasses	52.8	19.4
Contact lenses	44.4	52.8
Both	2.8	25.0
No correction	0.0	2.8

**Table 4.** Age at initial contact lens trial of keratoconus patients

Age at initial contact lens trial (yr)	Percentage (%) of sample
< 16	0.0
16-20	58.8
21-25	11.8
> 25	29.4

증가하였다(Table 3). 원추각막 환자가 콘택트렌즈를 최초로 착용한 시기는 16-20세가 58.8%로 가장 높은 빈도를 차지하였고 25세 이상에서 처음 콘택트렌즈를 시작한 비율은 29.4%이었다(Table 4).

원추각막의 병인 중 하나로 알려진 눈 비빔 현상은 환자군의 약 77%에서 관찰되었고 눈 비빔 횟수 빈도는 70.2%가 가끔이라고 대답하였다(Table 5). 눈 비빔환자들을 대상으로 눈 비빔 강도를 조사했을 때 보통의 강도라고 대답한 비율이 53.1%로 가장 많았고 28.1%의 환자는 심한 눈 비빔을 가진다고 하여 눈 비빔 증상을 갖는 환자의 80% 이상이 보통 이상의 눈 비빔 증상이 있다고 보고하였다(Table 6). 원추각막 환자의 17%가 아토피, 알레르기, 천식 등의 질환을 동반하고 있었으며 이 중 3%는 두 가지의 질환을 모두 가지고 있다고 대답하였다. 또한 아토피와 눈 비빔 현상을 동시에 가지는 환자는 13.9%를 차지하였다.

원추각막 진단을 위해 시행한 세극등 검사에서는 원추각막의 특징인 보그트선이 31.8%로 가장 높은 빈도로 관찰되었고, 각막얇아짐은 24%에서 관찰되었다(Table 7). 보그트선, 플라이셔고리, 문손징후, 각막돌출, 각막흉터, 각막얇아짐의 6가지 특징이 모두 관찰되는 빈도는 1.7%이었다. 국내에서는 국외의 결과와는 달리 유전력은 관찰되지 않았고, 눈 비빔이나 아토피, 알레르기 등과의 연관성만이 관찰되었다.

원추각막 민감 유전자 변이분석은 원추각막 병인에 기인

**Table 5.** Frequency of eye rubbing in patients with keratoconus

Frequency of eye rubbing	Percentage (%) of sample
None	22.8
Seldom	0.9
Sometimes	70.2
Frequently	6.1

**Table 6.** Severity of eye rubbing in patients with keratoconus

Frequency of eye rubbing	Percentage (%) of sample
Mild	18.8
Moderate	53.1
Severe	28.1

**Table 7.** Proportion of patients with the following slit-lamp biomicroscopic findings

Slit-lamp sign	Percentage (%) of sample
Vogt's striae	31.8
Fleischer ring	17.2
Munson's sign	14.6
Protrusion	20.6
Corneal scarring	18.9
Corneal thinning	24.0

하여 20p11.2에 위치한 Visual system homeobox 1 (VSX1, MIM 605020), 2q14에 위치한 Interleukin 1 cluster 중 IL1B (MIM 147720)과 IL1RN (MIM 147679), 12q21.3-q22에 위치한 Lumican (LUM, MIM 600616), 21q22.1에 위치한 Superoxide dismutase 1 (SOD1, MIM 147450)과 Glutathione S-transferase family에 속하는 효소 중 1p13.3에 위치한 Glutathione S transferase, Mu-1 (GSTM1, MIM 138350), 22q11.2에 위치한 Glutathione S transferase, Theta-1 (GSTT1, MIM 600436)과 11q13에 위치한 Glutathione S transferase, PI (GSTP1, MIM134660)의 유전자 다양성을 조사하였다(Table 8).

원추각막의 제 1 민감 유전자로서 제시되고 있는 VSX1 유전자 변이 양상을 조사한 결과 2가지의 missense mutations와 3가지의 silence mutations가 포함된 9가지의 유전적 변이 양상, IVS1-11t>a, EX2+28A>G (N151S), EX2+55G>T (G160V), EX3+25G>A (L176L), EX3+43G>A (A182A), IVS3+22c>t, IVS3+23g>a, IVS3+84t>a, EX4+90G>A가 관찰되었다(Table 9). 이 중 G160V 유전자 변이는 원추각막에서만 관찰된 변이양상으로 \*T의 대립인자가 원추각막 환자군에서만 관찰되었다(4.6%,  $p=0.002$ ) (Table 9). IVS1-11t>a의 유전적 다형성 분석 결과, \*a 대립인자가 원추각막 환자군이 건강인보다 유의적으로 높은 빈도로 관찰되었고(2.8% vs. 0.5%,  $p=0.005$ , OR=6.07, 95% CI 1.556<<23.629) 그 외의 변이 양상은 원추각막 환자군

**Table 8.** Primers for genetic screening in Korean keratoconus patients

Gene	Position	Primers	5' → 3'	Amplify product (bp)
VSX1	Exon 1	EX1F	CAGCTGATTGGAGCCCTTC	599
		EX1R	CTCAGAGCCTAGGGGACAGG	
	Exon 2	EX2F	GCACTAAAAATGCTGGCTCA	393
		EX2R	GCCTCCTAGGAACTGCAGAA	
	Exon 3	EX3F	CATTCAGAGGTGGGGTGT	419
		EX3R	TCTTGTGGTGCCTTCAGCTA	
	Exon 4	EX4F	GATCATGCTCGGGAGAGAAG	394
		EX4R	CGTTGCTTTGCTTTGGAAAT	
	Exon 5	EX5F	CCCCAGAGATAGGCACTGAC	495
		EX5R	TGGACAATTTTGTCTTTTGG	
IL1B	Promoter	F1	ACTTCTGCTTTTGAAAGCC	345
		R5	TCAGCTGTTAGATAAGCAGTATC	
		F4	AATGTGGACATCAACTGCA	266
		R2	CTCCCTCGCTGTTTTTATA	
	Promoter	F	GCATTGATCTGGTTCATCCATG	530
		R	GTTCATGGAAGGGCAAGGAG	
IL1RN	Exon 5	F	GTATATGCTCAGGTGTCCTC	326
		R	CATGGAGAATTAGCAAGCTG	
	Intron 4	F	CTCAGCAACACTCCTAT	VNTR
		R	TCCTGGTCTGCAGGTAA	
Lumican	Promoter	LUM_F	CCAGTGAGTG AAGATGTTCA TGG	595
		LUM_R	AGGCCTCAGT TTCAACAAAG TAAC	
SOD1	Exon 2	SOD1_EX 2F	ACT CCC AAG TCT GGC TGC TTT TT	283
		SOD1_EX 2R	GGG GTT TTA ACG TTT AGG GGC TA	
GSTM1	Exon 4_5	GSTM1F	GAACCTCCCTGAAAAGCTAAAGC	215
		GSTM1R	CTTGGGCTCAAATATACGGTGG	
		CYP1A1F	GAACCTGCCACTTCAGCTGTCT	312
	Exon 6_7	CYP1A1R	CAGCTGCATTGGAAGTGCTC	
		GME4	CTGCCCTACTTGATTGATGGG	273
		GMN5	CTGGATTGTAGCAGATCATGC	
GSTT1	Exon 4_5	b-globin-1	CAACTTCATCCACGTTCCACC	74
		b-globin-3	CATGGTGCATCTGACTCCT	
		GSTT1-1	TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC	459
		GSTT1-2	TCACCGGATCATGGCCAGCA	
		b-globin-1	CAACTTCATCCACGTTCCACC	268
		b-globin-2	GAAGAGCCAAGGACAGTTAC	
GSTP1	Exon 5	GSTP1-a	ACCCCAGGGCTCTATGGGAA	177
		GSTP1-b	TGAGGGCACAAGAAGCCCCT	

**Table 9.** Genotype and allele frequencies of VSX1 mutation in keratoconus patients

Position	Nucleotide	Amino acids	Genotypes	Keratoconus (%)	Controls (%)	p-value
Exon 2	EX2+55G>T	G160V	*G*/G	95.4	100.0	0.002
			*G/*T	4.6	0.0	0.002
			*T/*T	0.0	0.0	
			*G	97.7	100.0	0.002
			*T	2.3	0.0	0.002

과 건강인 사이에서 유의적인 차이는 관찰되지 않았다 (Table 10).

원추각막의 병인으로 알려진 세포자멸사 유발과 연관된 IL1과 oxidative stress 관여 유전자인 SOD, GSTs의 유전자 변이 양상을 조사한 결과, IL1 beta 양형성에 관여하는

IL1B promoter의 -31C>T의 \*C/\*C 유전자형이 유의적으로 높은 빈도를 나타내고 있으며(23.7% vs. 12.8%,  $p=0.01$ , OR=2.115, 95% CI 1.194<3.746), 또 다른 변이-511T>C의 \*C/\*C 유전자형이 원추각막 환자군에서 유의적으로 높은 경향을 나타내었으나(29.2% vs. 16.9%,

**Table 10.** Genotype and allele frequencies of VSX1 polymorphisms in keratoconus patients

Position	Nucleotide	Amino acids	Genotypes/ Alleles	Keratoconus (%)	Controls (%)	p-value	OR	95% CI
Intron 1	IVS1-11t>a		*t/*t	94.3	99.0	0.005	0.16	0.041<<0.631
			*t/*a	5.7	1.0	0.005	6.22	1.585<<24.338
			*a/*a	0.0	0.0			
			*t	97.2	99.5	0.005	0.17	0.042<<0.643
			*a	2.8	0.5	0.005	6.07	1.556<<23.629
Exon 2	EX2+28A>G	N151S	*A/*A	99.1	99.5	0.554	0.51	0.073<<3.598
			*A/*G	0.9	0.5	0.554	1.96	0.278<<13.746
			*G/*G	0.0	0.0			
			*A	99.5	99.8	0.555	0.51	0.073<<3.587
			*G	0.5	0.2	0.555	1.95	0.279<<13.677
Exon 3	EX3+25G>A	L175L	*G/*G	99.3	97.3	0.057	4.13	0.996<<17.063
			*G/*A	0.7	2.1	0.182	0.31	0.073<<1.340
			*A/*A	0.0	0.6	0.501	0.00	0.000<<2.138
			*G	99.7	98.4	0.024	5.01	1.239<<20.214
			*A	0.3	0.2	0.024	0.20	0.049<<0.607
Exon 3	EX3+43G>A	A182A	*G/*G	0.4	0.0	0.883	4.06	0.091<<179.889
			*G/*A	2.7	1.9	0.659	1.43	0.330<<6.137
			*A/*A	96.9	98.1	0.730	0.61	0.144<<2.594
			*G	1.8	1.0	0.738	1.84	0.443<<7.590
			*A	98.2	99.0	0.738	0.55	0.132<<2.280
Intron 3	IVS3+22c>t		*c/*c	99.3	100.0	0.425	0.00	0.000>>6.080
			*c/*t	0.7	0.0	0.182	0.31	0.073<<1.340
			*t/*t	0.0	0.0			
			*c	99.7	100.0	0.994	6.38	0.15<<370.061
			*t	0.3	0.0	0.994	0.16	0.004<<6.674
Intron 3	IVS3+23g>a		*g/*g	17.9	24.9	0.070	0.66	0.428<<1.016
			*g/*a	49.3	46.2	0.522	1.13	0.792<<1.624
			*a/*a	32.8	28.9	0.376	1.20	0.811<<1.768
			*g	42.5	48.0	0.103	0.80	0.823<<1.037
			*a	57.5	52.0	0.103	1.25	0.965<<1.606
Intron 3	IVS3+84t>a		*t/*t	97.7	99.0	0.493	0.43	0.101<<1.854
			*t/*a	2.3	1.0	0.493	2.31	0.539<<9.886
			*a/*a	0.0	0.0			
			*t	98.8	99.5	0.495	0.44	0.102<<1.854
			*a	1.2	0.5	0.495	2.30	0.539<<9.774
Exon 4	EX4+90G>A	G239G	*G/*G	98.5	97.9	0.655	1.41	0.298<<6.733
			*G/*A	1.5	2.1	0.655	0.71	0.149<<3.352
			*A/*A	0.0	0.0			
			*G	99.3	98.9	0.656	1.41	0.300<<6.644
			*A	0.7	1.1	0.656	0.71	0.151<<3.337

$p=0.01$ , OR=2.038, 95% CI 1.214<<3.409), 대립인자 빈도는 유의적인 차이를 나타내지 않았다(Table 11). SOD1과 GST family의 유전자 변이 분석 결과 원추각막 환자와 건강인 사이에서 유의적인 차이를 나타내지 않았다.

원추각막의 또 다른 병인 유전자로 제시되고 있는 아교원섬유 구조 조절에 관여하는 세포외기질 구조 단백질 인 lumican의 유전자 변이 분석 결과, TATA box 부위의 rs3759222의 \*C/\*C 유전자형(49.8% vs. 34.0%,  $p=0.02$ ,

OR=2.004, 95% CI 1.151<<3.487)과 \*C 대립인자 빈도가 원추각막 환자에서 건강인보다 유의적으로 높게 관찰되었다(70.8% vs. 61.5%,  $p=0.02$ , OR=1.229, 95% CI 0.832<<1.816) (Table 12).

## 고 찰

한국 각막이식의 실태에 대한 역학조사<sup>26</sup>에 따르면 원추

**Table 11.** Genotype and allele frequencies of IL1B and IL1RN variants in keratoconus patients

Position	Nucleotide	Amino acids	Genotypes/ Alleles	Keratoconus (%)	Controls (%)	<i>p</i> -value	OR	95% CI
IL1B	-31 C>T	F105F	*C*C	23.7	12.8	0.01	2.115	1.194< <3.746
			*C*T	49.1	59.1	0.08	0.667	0.434< <1.026
			*T*T	27.2	28.0	0.90	0.957	0.594< <1.540
			*C	48.3	42.4	0.14	1.269	0.936< <1.719
			*T	51.7	57.6	0.14	0.788	0.582< <1.068
	-511T>C		*C*C	29.2	16.9	0.01	2.038	1.214< <3.409
			*C*T	49.1	59.9	0.05	0.647	0.422< <0.991
			*T*T	21.6	23.2	0.79	0.911	0.550< <1.510
			*C	53.8	46.8	0.68	1.324	0.981< <1.788
			*T	46.2	53.2	0.68	0.755	0.560< <1.020
	Ex5+14C>T		*A*A	92.5	91.7	0.82	1.117	0.454< <2.742
			*G*A	6.5	7.8	0.81	0.814	0.315< <2.109
			*G*G	1.1	0.5	0.60	2.076	0.214< <20.103
			*A	95.7	95.6	0.95	1.031	0.446< <2.379
			*G	4.3	4.4	0.95	0.940	0.420< <2.242
IL1RN	Intron 4	VNTR	*1*1	81.5	83.6	0.66	0.861	0.480< <1.547
			*1*2	13.7	10.0	0.40	1.429	0.708< <2.880
			*2*2	1.5	0.0	0.58	16.541	0.395< <684.884
			*3*1	2.6	2.7	0.94	0.949	0.262< <3.429
			*3*3	0.0	0.9	0.26	0.040	0.001< <1.800
			*4*1	0.7	2.7	0.15	0.266	0.052< <1.353
			*1	90.0	91.4	0.68	0.851	0.495< <1.464
			*2	8.3	5.0	0.13	1.727	0.886< <3.366
			*3	1.3	2.2	0.34	0.565	0.187< <1.703
			*4	0.4	1.4	0.15	0.269	0.053< <1.358

**Table 12.** Genotype and allele frequencies of lumican gene variants in keratoconus patients

dbSNPs	Genotypes/Alleles	Keratoconus (%)	Controls (%)	p-value	OR	95% CI
rs3759222	*A/*A	6.0	11.0	0.11	0.494	0.217 < < 1.123
	*A/*C	49.3	55.0	0.20	0.723	0.451 < < 1.158
	*C/*C	49.8	34.0	0.02	2.004	1.151 < < 3.487
	*A	29.2	38.5	0.02	0.659	0.465 < < 0.934
	*C	70.8	61.5	0.02	1.518	1.071 < < 2.151
rs3759223	*T/*T	65.1	55.0	0.22	1.348	0.838 < < 2.169
	*T/*C	34.4	40.0	0.26	0.735	0.452 < < 1.194
	*C/*C	5.1	5.0	0.97	0.977	0.344 < < 2.765
	*T	78.3	75.0	0.31	1.229	0.832 < < 1.816
	*C	21.2	25.0	0.31	0.814	0.551 < < 1.202

각막은 각막이식 대기자 4위를 차지하는 질환이었으며 Uhm et al<sup>27</sup>은 각막이식 적응질환 중에서 원추각막이 점차 증가하는 추세라 하였다. 이번 조사를 통하여 Doh et al<sup>28</sup>에 의해 보고된 한국인 원추각막의 임상양상 및 기준에 발표된 외국의 예와 비교하여 현재 한국인 원추각막 실태를 알아보고 나아가 민감유전자를 알아보기 위해 연구를 실시하게 되었다.

본 조사결과에 따르면 원추각막환자의 나이는 주로 21-35세에 집중되어 분포하고 있다. 원추각막환자군을 대상으로 처음으로 대규모 전향적인 조사를 시행했던 미국 CLEK (collaborative longitudinal evaluation of kera-

toconus) 연구<sup>29</sup>에서는 1579명의 환자를 대상으로 평균 나이를 37세로 보고하였으며 417명의 환자를 대상으로 후향적 조사를 실시했던 다른 연구<sup>30</sup>에서도 70%의 환자가 21-40세에 분포하면서 50세 이상 환자는 10%만 분포하는 비슷한 결과를 보고하였다. 한국인을 대상으로 한 원추각막연구<sup>28</sup>에서도 평균 나이는 18.33 ± 6.79세였다. 알려진 바와 같이 원추각막이 만성적으로 진행되는 질환임을 감안한다면 나이가 들면서 진행속도는 늦춰지더라도 병의 경과에는 더 많이 진행한 상태일 것이다. 따라서 원추각막이 사망률과 관계없다면, 전 인구분포를 고려할 때 많은 환자가 청년기에 주로 분포하는 본 조사 결과와는 달리 장년층

에서 더 많은 환자가 분포해야 할 것이다. 이에 대해 명확한 설명은 하기 힘들지만 크게 세 가지 정도로 나누어서 원인을 살펴볼 수 있다. 첫째 장년층에서는 병의 진행자체가 느리기 때문에 환자들이 의료 기관을 찾는 빈도가 줄어들어서 조사에 나타나지 않았을 가능성이 있다. 둘째 장년층 일수록 콘택트렌즈와 관련된 증상 및 필요에 의해 안과를 찾는 경우가 감소할 것이다. 셋째 심한 단계의 원추각막질환을 가지고 있는 환자라면 이미 청년기에 각막이식수술을 받았거나 각막수종 등이 발생하여 이에 대한 치료가 끝났을 가능성 등을 고려할 수 있다. 이와 같은 결과는 원추각막의 자연사를 알기 위해서는 장년층 환자를 포함하는 장기적인 연구가 필요함을 시사한다.

본 조사에서는 남자가 110명, 여자가 80명으로 남자가 보다 많은 비율을 차지하였다. Ertan and Muftuoglu<sup>31</sup>의 연구에서는 248명의 환자 중 남자가 153명으로 62%를 차지했으며 뉴질랜드에서 시행한 원추각막조사<sup>23</sup>에서도 673명의 환자 중 남자가 59%를 차지하였으며 한국인 대상 보고에서도 남자가 122명 중 75명으로 다수를 차지하였다.<sup>28</sup> 하지만 보고자에 따라 여자가 더 많았다는 보고도 찾아볼 수 있다.<sup>2</sup>

원추각막을 처음으로 진단받은 시기와 처음으로 시력교정을 시작한 시기를 비교하면 15세 미만에서 처음 진단받은 환자는 13.9%이었고 15세 미만에서 시력교정을 시작한 환자는 62.5%이어서 많은 환자가 최초 진단을 받기에 앞서서 안경교정을 시작하였음을 알 수 있다. 이 결과에 비추어 볼 때 최초 시력교정을 시작하는 환자들은 안과의사의 진료를 통해 원추각막 소견 여부를 알아보는 정확한 진단이 필요하고 눈 비빔이나 전신질환 등의 소인을 가진 환자에 대해서는 정기적인 검사가 필요함을 시사한다고 생각된다.

시력교정 방법의 경우 최초의 시력교정에서 안경이 52.8%, 콘택트렌즈가 44.4%를 차지하였으나 현재의 시력교정은 각각 19.4%와 52.8%로서 콘택트렌즈의 사용비율이 높았다. 교정 시작시기와 진단시기 등을 고려해볼 때 초기에는 원추각막이라는 진단을 받기 전에 안경으로 교정을 시작했고 후에 원추각막 진단을 받은 후 병의 진행으로 안경 교정시력이 만족스럽지 못함에 따라 콘택트렌즈 사용이 늘어났다고 생각할 수 있다. 현재 시력교정의 방법은 콘택트렌즈 단독사용 및 콘택트렌즈와 안경 병행사용 비율을 더할 경우 콘택트렌즈 사용이 78%를 차지하여 미국의 74%와 뉴질랜드의 80%의 환자에서 콘택트렌즈를 사용한다는 보고와 유사하였다.<sup>32,33</sup> 원추각막 환자 중에서 양안을 콘택트렌즈를 이용하여 교정하는 경우는 74.6%이고 한 쪽만 착용하는 경우는 25.5%였는데 이러한 결과는 양안과 단안의 비율을 각각 81%와 19%로 보고한 기존의 역학보고

와 큰 차이를 보이지 않았다.<sup>34</sup> 전체 환자 중 78%에서 RGP 렌즈를 사용하는 통계 역시 83%의 환자가 RGP를 사용한다는 뉴질랜드의 결과<sup>32</sup> 및 73%의 환자가 RGP를 사용한다는 CLEK의 보고<sup>33</sup>와 크게 다르지 않았다.

눈 비빔증상의 경우 환자군의 77%에서 눈 비빔증상을 가지고 있다고 답하였다. 눈 비빔에 대하여 뉴질랜드 연구<sup>32</sup>에서는 코호트의 63%, 미국의 CLEK 연구<sup>33</sup>에서는 전체의 52%로 보고한 반면 Lee et al<sup>34</sup>은 총295명의 10%인 30명에서만 눈 비빔을 보고하였다. 다양한 결과를 비교해 볼 때 설문지 종류 및 방법에 따라 눈 비빔연관성 조사결과는 달라질 수 있음을 알 수 있다. 또한 원추각막과 눈 비빔의 연관성을 정확히 알려면 원추각막은 없지만 콘택트렌즈를 끼는 환자를 대조군으로하여 눈 비빔 횟수를 알아야 하겠지만 이에 대한 연구가 없어서 정확한 연관성을 알 수 없었다. 전신질환에 대한 설문에서는 환자의 17%에서 아토피, 알레르기 혹은 천식을 동반한다고 답하였다. 미국의 CLEK 연구<sup>33</sup>에서는 최고 53%의 원추각막환자가 고초열이나 알레르기 등을 동반하였고 기타 연구에서도 24%,<sup>30</sup> 42%,<sup>35</sup> 최고 53%<sup>36</sup>까지 동반질환으로 보고하였다.

이상의 원추각막 환자군의 전반적인 특징들이 기존의 보고와 큰 차이가 없었던 반면에 가족력에 대한 연구는 상당히 다른 결과를 보였다. 본 조사에서는 가족력을 확인할 수 없었던 것과 달리 6-8%의 가족력을 보고한 연구<sup>36,37</sup>도 있고 미국의 CLEK연구<sup>33</sup>에서는 13.5%, Ihalaenen<sup>38</sup>의 연구에서는 19%, 뉴질랜드의 연구<sup>32</sup>에서는 23.5%의 환자에서 가족력이 있었다고 보고하였다.

한국인 원추각막 환자군에서는 가족력이 관찰되지 않았으나, 원추각막의 발생과 증상 심화예측을 위한 민감 유전자 데이터 베이스 구축을 위해, 원추각막의 제 1 민감 유전자로 알려진 VSX1 유전자와 원추각막의 발생에 관여하는 효소 중 각막 remodeling 연관 효소 유전자와 apoptosis 유발에 관여하여 산화적 손상에 관여하는 자유 라디칼 조절에 관계된 효소 유전자를 중심으로 원추각막 환자에서 양적 발현에 유의한 차이가 있는지 조사하였다.

창상회복 기전에 관여하며 원추각막의 제 1 민감 유전자로 알려져 있는 VSX1의 유전적 변이를 sporadic 원추각막 환자군에서 조사한 결과 VSX1 유전자의 두 변이인 IVS1-11t>a와 엑손 2의 G160V에서 유의한 차이가 관찰되었다. 특히 G160V의 경우 한국인 원추각막 환자군에서 \*G/\*T의 유전자형 빈도가 4.6%로서 다른 민족에서는 관찰되지 않는 한국인 원추각막 고유의 유전자 변이 양상이었다. 반면 국외에서 보고된 D144E, L159M, R166W, H244R는 관찰되지 않았다.<sup>39-41</sup> Barbaro et al<sup>42</sup>은 창상회복 기전에서 각막 간질세포(keratocyte)가 근육섬유모세포

(myofibroblast)로 분화할 때 VSX1이 관여하며 VSX1이 원추각막의 민감 인자로서의 가능성이 있다고 보고하였고, VSX1의 발현이 일어나기 전에 proteoglycan인 lumican의 발현이 증가한다고 보고하였다. 본 연구의 경우 유전자 변이 빈도가 sporadic 환자군에서만 낮은 빈도로 관찰되고 있어 G160V 변이는 한국인 원추각막 환자의 minor 요인으로써 그 가능성이 있었다.

또한 각막 간질이 얇아지는 특징을 가진 원추각막에서 아교원섬유 구조 조절에 관여하는 세포외기질 구조 단백질인 lumican 유전자가 민감 유전자로서 기능할 가능성이 있는지를 조사하기 위해 lumican의 promoter 부위의 TATA box의 SNPs를 선별하여 분석하였다. 그 결과 rs3759222의 유전적 다양성 분석에서 \*C/\*C 유전자형 빈도가 원추각막 환자군에서 49.8%로 건강인의 34.0%보다 유의하게 높은 빈도를 나타내었다( $p=0.02$ , OR=2.004, 95% CI 1.151 < <3.487). 이들 결과로부터 원추각막의 병인 유전자로서 lumican 역시 원추각막 병인 유전자로서 그 가능성이 제시되었다.

원추각막 병인의 하나로 알려져 있는 apoptosis에 연관된 interleukin 1과 oxidative stress에 관여하는 SOD, GST family에 대한 유전자 변이를 분석한 결과, IL1B의 -31 C>T의 \*C/\*C 유전자형을 가지는 경우가 원추각막 환자군에서 23.7%가 관찰되어 건강인의 12.8%보다 유의하게 높은 경향을 보였다( $p=0.01$ ). 또한 -511 T>C의 \*C/\*C 유전자형 역시 원추각막 환자군에서 유의하게 높은 빈도를 나타내었다. 이들 변이는 interleukin B의 promoter의 변이로서 interleukin beta의 발현에 관여하고 있다. 특히 IL-1의 upregulation은 각막 창상회복 동안 remodeling에 관여하는 효소인 아교질 분해효소, 금속단백분해효소, 기타 효소(other enzymes by keratocytes) 발현에 관여하고 있어 IL1B promoter에서의 변이가 원추각막의 병인 유전자로서 기능할 가능성을 시사하였다.

본 연구 결과에서 분석된 유전자군에 대한 발현 연구와 병행하지는 않지만, Lee et al.<sup>43</sup>은 원추각막 각막 실질 조직 내 발현양상분석을 통해 정상각막에 비해 원추각막에서 BMP4 및 CFL1 유전자의 상향발현과 ACTA2, GRCC10, 및 TIMP3 유전자의 하향발현을 확인하였으며, 이들 유전자들은 세포자멸사, 세포골격 및 창상치유 연관 유전자들이었다.<sup>43,44</sup> 그 외 원추각막 환자군에서 결손 변이가 보고된 SOD1의 분석결과 본 연구에서는 변이가 관찰되지 않았고, 산화 스트레스 관련 유전자인 GSTP, GSTM, GSTT의 유전자 변이양상에서도 유의한 결과가 관찰되지 않았다.<sup>45-47</sup>

이번 실태 조사는 설문조사 및 안과적 검사를 통해 원추각막의 전반적인 임상자료와 유전자 민감성을 분석하였다.

한국 원추각막환자는 주로 청년기에 분포하고 RGP를 이용한 시력교정을 가장 선호하며 77%에서 눈 비뚤증상을 가지고 있었고 17%의 환자가 아토피, 알레르기, 천식 등의 전신질환을 동반하였다. 세극등 검사에서는 보그트선이 가장 흔하게 관찰되었다. 가족력이 나타나지 않은 것은 외국과의 비교되는 다른 점이라 할 수 있다. 각막 remodeling에 관여하는 창상회복 연관 유전자인 VSX1, LUM 및 세포자멸사 관련 유전자인 IL1B의 유전적 다양성이 원추각막 환자군에서 유의한 결과를 나타내고 있어 원추각막 병인 유전자로서의 가능성이 있었다. 하지만 이들 변이 또는 유전적 다양성이 유전자 발현에 미치는 영향은 아직 조사되지 않아 이들 변이가 원추각막 병인의 주요 인자인지에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

- 1) Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related non-inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984;28:293-322.
- 2) Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297-319.
- 3) Bron AJ. Keratoconus. *Cornea* 1988;7:163-9.
- 4) Cristina Kenney M, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye* 2003;26:139-46.
- 5) Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol* 2000;84:834-6.
- 6) Macsai MS, Varley GA, Krachmer JH. Development of keratoconus after contact lens wear. *Arch Ophthalmol* 1990;108:534-8.
- 7) Brown D, Chwa MM, Opbroek A, Kenney MC. Keratoconus corneas: increased gelatinolytic activity appears after modification of inhibitors. *Curr Eye Res* 1993;12:571-81.
- 8) Sawaguchi S, Twining SS, Yue BY, et al. Alpha-1 proteinase inhibitor levels in keratoconus. *Exp Eye Res* 1990;50:549-54.
- 9) Opbroek A, Kenney MC, Brown D. Characterization of a human corneal metalloproteinase inhibitor (TIMP-1). *Curr Eye Res* 1993;12:877-83.
- 10) Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, et al. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:1117-24.
- 11) Buddi R, Lin B, Atilano SR, et al. Evidence of oxidative stress in human corneal diseases. *J Histochem Cytochem* 2002;50:341-51.
- 12) Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE. Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res* 1999;69:475-81.
- 13) Wilson SE, Kim WJ. Keratocyte apoptosis: implications on corneal wound healing, tissue organization, and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:220-6.
- 14) Hosseini SM, Herd S, Vincent AL, Héon E. Genetic analysis of chromosome 20-related posterior polymorphous corneal dystrophy: genetic heterogeneity and exclusion of three candidate genes. *Mol Vis* 2008;14:71-80.
- 15) Li X, Rabinowitz YS, Tang YG, et al. Two-stage genome-wide linkage scan in keratoconus sib pair families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3791-5.



- 16) Dash DP, Silvestri G, Hughes AE. Fine mapping of the keratoconus with cataract locus on chromosome 15q and candidate gene analysis. *Mol Vis* 2006;12:499-505.
- 17) Tang YG, Rabinowitz YS, Taylor KD, et al. Genomewide linkage scan in a multigeneration Caucasian pedigree identifies a novel locus for keratoconus on chromosome 5q14.3-q21.1. *Genet Med* 2005;7:397-405.
- 18) Hughes AE, Dash DP, Jackson AJ, et al. Familial keratoconus with cataract: linkage to the long arm of chromosome 15 and exclusion of candidate genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5063-6.
- 19) Tynismaa H, Sistonen P, Tuupanen S, et al. A locus for autosomal dominant keratoconus: linkage to 16q22.3-q23.1 in Finnish families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3160-4.
- 20) Bisceglia L, Ciaschetti M, De Bonis P, et al. VSX1 mutational analysis in a series of Italian patients affected by keratoconus: detection of a novel mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:39-45.
- 21) Steinkasserer A, Spurr NK, Cox S, et al. The human IL-1 receptor antagonist gene (IL1RN) maps to chromosome 2q14-q21, in the region of the IL-1 alpha and IL-1 beta loci. *Genomics* 1992;13:654-7.
- 22) Timms AE, Crane AM, Sims AM, et al. The interleukin 1 gene cluster contains a major susceptibility locus for ankylosing spondylitis. *Am J Hum Genet* 2004;75:587-95.
- 23) Cantagrel A, Navaux F, Loubet-Lescoulié P, et al. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms: relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1093-100.
- 24) Udar N, Atilano SR, Small K, et al. SOD1 haplotypes in familial keratoconus. *Cornea* 2009;28:902-7.
- 25) Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 2005;21:263-5.
- 26) Choi SH, Lee YW, Kim HM, et al. Epidemiologic studies of keratoplasty in Korea. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:538-47.
- 27) Uhm SL, Chung SK, Myung YW, Rhee SW. Clinical analysis of keratoplasty over a 23 year-time span. *J Korean Ophthalmol Soc* 1991;42:20-9.
- 28) Doh HJ, Kim KB, Joo CK. The clinical feature of keratoconus in Korean. *J Korean Ophthalmol Soc* 2000;41:1509-14.
- 29) Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Cornea* 1996;15:139-46.
- 30) Lass JH, Lembach RG, Park SB, et al. Clinical management of keratoconus. A multicenter analysis. *Ophthalmology* 1990;97:433-45.
- 31) Ertan A, Muftuoglu O. Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups. *Cornea* 2008;27:1109-13.
- 32) Owens H, Gamble G. A profile of keratoconus in New Zealand. *Cornea* 2003;22:122-5.
- 33) Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2537-46.
- 34) Lee LR, Readshaw G, Hirst LW. Keratoconus: the clinical experience of a Brisbane ophthalmologist. *Ophthalmic Epidemiol* 1996;3:119-25.
- 35) Swann PG, Waldron HE. Keratoconus: the clinical spectrum. *J Am Optom Assoc* 1986;57:204-9.
- 36) Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, et al. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology* 1994;101:439-47.
- 37) Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986;101:267-73.
- 38) Ihalainen A. Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. *Acta Ophthalmol Suppl* 1986;178:1-64.
- 39) Eran P, Almogit A, David Z, et al. The D144E substitution in the VSX1 gene: a non-pathogenic variant or a disease causing mutation? *Ophthalmic Genet* 2008;29:53-9.
- 40) Tang YG, Picornell Y, Su X, et al. Three VSX1 gene mutations, L159M, R166W, and H244R, are not associated with keratoconus. *Cornea* 2008;27:189-92.
- 41) Liskova P, Ebenezer ND, Hysi PG, et al. Molecular analysis of the VSX1 gene in familial keratoconus. *Mol Vis* 2007;13:1887-91.
- 42) Barbaro V, Di Iorio E, Ferrari S, et al. Expression of VSX1 in human corneal keratocytes during differentiation into myofibroblasts in response to wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5243-50.
- 43) Lee JE, Oum BS, Lee JS. Identified differentially expressed genes in keratoconus. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:2012-9.
- 44) Stabuc-Silih M, Strazisar M, Ravnik-Glavac M, et al. Genetics and clinical characteristics of keratoconus. *Acta Dermatovenol Alp Panonica Adriat* 2010;19:3-10.
- 45) Udar N, Atilano SR, Brown DJ, et al. SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3345-51.
- 46) Udar N, Atilano SR, Small K, et al. SOD1 haplotypes in familial keratoconus. *Cornea* 2009;28:902-7.
- 47) Stabuc-Silih M, Strazisar M, Hawlina M, Glavac D. Absence of pathogenic mutations in VSX1 and SOD1 genes in patients with keratoconus. *Cornea* 2010;29:172-6.

=ABSTRACT=

## Epidemiologic and Genetic Studies of Keratoconus Patients in Korea

Choun-Ki Joo, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Chang Rae Rho, MD<sup>1,2</sup>, Jee Won Mok, PhD<sup>2</sup>, Young Jun Lee, MD, PhD<sup>2</sup>,  
Dong Hae Kim, MD<sup>3</sup>, Young Ki Park, MD<sup>4</sup>

*Department of Ophthalmology and Visual Science, The Catholic University of Korea College of Medicine<sup>1</sup>, Seoul, Korea*

*Catholic institute of Visual Science, The Catholic University of Korea College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Korea*

*Myungdong St. Mary Eye Center<sup>3</sup>, Seoul, Korea*

*Dr. Lee and Park's Eye Clinic<sup>4</sup>, Seoul, Korea*

**Purpose:** To report the characteristics and genetic epidemiology of keratoconus patients in the Korean population based on questionnaires, ophthalmologic findings, and genetic studies.

**Methods:** From September 2007 through August 2009, an epidemiologic investigation was performed through questionnaires and ocular examination of 190 keratoconus patients. To investigate the genetic cause, blood samples were taken from the keratoconus patients. Genetic analysis of keratoconus was performed through the analysis of sensitive candidate genes.

**Results:** The mean age of the study subjects was 29.6 years. Seventy-seven percent of the subjects rubbed their eyes with 17 percent suffering from atopy, allergy, and asthma. Thirty-two percent of subjects demonstrated Vogt's striae as the most frequent biomicroscopic keratoconus finding. No family history was found. Genetic analysis showed sensitive genetic variations of VSX1, LUM, and IL1B.

**Conclusions:** Epidemiology of Korean keratoconus patients was investigated through research and genetic study resulting in discovery of sensitive genes.

J Korean Ophthalmol Soc 2012;53(6):839-848

**Key Words:** Genetic analysis, Keratoconus, IL1B LUM, VSX1

---

Address reprint requests to **Choun-Ki Joo, MD, PhD**

Eye Center, Seoul St. Mary's Hospital

#222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: 82-2-2258-1188, Fax: 82-2-599-7405, E-mail: ckjoo@catholic.ac.kr