

# 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자에서 동일초점현미경을 이용한 각막미세구조 변화 분석

## *In Vivo* Confocal Microscopy Analysis of Corneal Microstructural Changes in Neurosurgically-Induced Neurotrophic Keratitis

이동현<sup>1\*</sup> · 최은영<sup>1\*</sup> · 김응권<sup>1,2</sup> · 이형근<sup>1,2</sup>

Dong Hyun Lee, MD<sup>1\*</sup>, Eun Young Choi, MD<sup>1\*</sup>, Eung Kweon Kim, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Hyung Keun Lee, MD, PhD<sup>1,2</sup>

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

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

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

**Purpose:** To investigate the changes of the corneal microstructure of neurosurgically-induced neurotrophic keratitis patients compared to normal human corneas using *in vivo* confocal microscope (IVCM).

**Methods:** Ten eyes in the normal control group and 11 eyes in the neurosurgically-induced neurotrophic keratitis patient group were included in the present study. After corneal sensitivity tests were performed, thickness of each layer and number of endothelial cells and stromal keratocytes in the cornea were assessed using IVCM. Morphological characteristics of the corneal nerves were measured by ImageJ software.

**Results:** After analysis of corneal thickness layer by layer, the Bowman's layer was significantly reduced in the neurosurgically-induced neurotrophic keratitis patient group compared with the normal control group ( $p = 0.016$ ) and the portion of Bowman's layer was significantly reduced in the neurosurgically-induced neurotrophic keratitis patient group compared with the control group ( $p = 0.024$ ). The nerve fiber length per square-millimeter became significantly shorter compared to the normal control group ( $p = 0.042$ ). The nerve fiber length per square millimeter showed significant correlations with the number of fibers, number of beading, branching patterns, and nerve tortuosity ( $p = 0.002, 0.002, 0.013$  and  $0.034$ , respectively). The number of endothelial cells and stromal keratocytes, the number of nerve fibers and beading, and the pattern of branching and nerve tortuosity showed no significant differences between the normal and neurosurgically-induced neurotrophic keratitis patient groups.

**Conclusions:** Our results showed that decreased thickness of Bowman's layer may be related to the decreased corneal nerve distribution, secondary to the dysfunction of trigeminal nerve branch innervating the cornea. The microstructural changes of Bowman's layer can help diagnose the disease and evaluate the current status in neurosurgically-induced neurotrophic keratitis patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(12):1765-1771

**Key Words:** Confocal microscopy, Corneal nerve, Corneal thickness, Neurosurgery, Neurosurgically-induced neurotrophic keratitis

■ Received: 2014. 1. 25.      ■ Revised: 2014. 3. 28.

■ Accepted: 2014. 11. 5.

■ Address reprint requests to **Hyung Keun Lee, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, Gangnam Severance Hospital,  
#211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea  
Tel: 82-2-2019-3440, Fax: 82-2-3463-1049  
E-mail: shadik@yuhs.ac

\* Dong Hyun Lee and Eun Young Choi contributed equally to the study and manuscript as the first authors.

\* This study was presented as a narration at the 110th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2013.

\* This study was supported by a grant of the Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (H113C0055).

신경영양각막염은 삼차신경으로부터 기시한 각막지각신경의 결손으로 인해 각막지각이 저하되어 상피세포의 대사, 분열, 생존의 감소를 유발하는 질환이다. 삼차신경의 주행 부위에 영향을 줄 수 있는 어떠한 질환도 신경영양각막염을 유발할 수 있는 가능성이 있다. 가장 흔한 각막지각감소의 원인은 각결막의 단순 헤르페스 바이러스 감염, 대상포진 바이러스 감염이며, 신경종, 수막종, 뇌동맥류 등의 두개강 내 병변은 삼차신경 혹은 신경절을 직접적으로 압박하여 각막지각감소를 유발한다. 그 외에도 당뇨, 다발성 경화

증 등의 전신 질환에 의해서도 각막지각이 감소할 수 있다.<sup>1</sup> Substance P, calcitonin gene related peptide 같은 감각신경 전달 물질의 결핍 및 눈물 생성의 저하, 눈 깜박임 횟수의 저하 등이 신경영양각막염의 발생과 연관되어 있다고 알려졌다.<sup>2,3</sup>

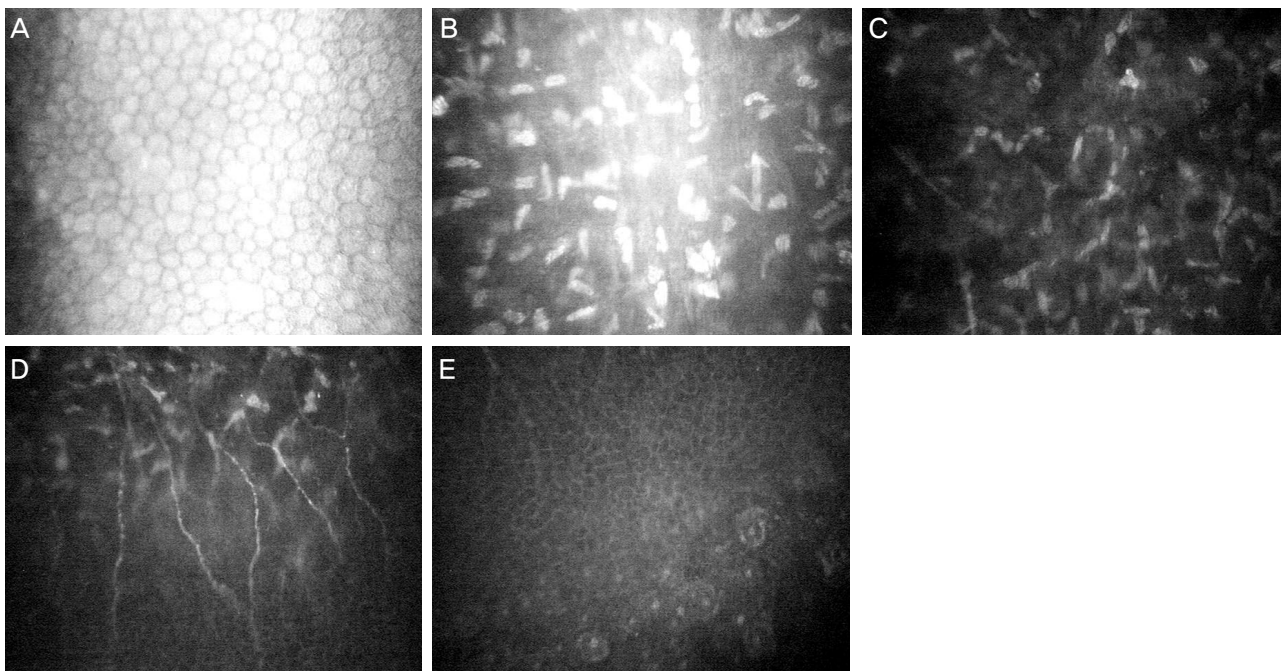
동일초점현미경은 각막의 미세구조를 확인할 수 있는 유용한 도구로, 각막의 세포, 신경, 결체조직 등을 확인할 수 있고, z-depth를 이용할 경우 각막의 두께도 측정할 수 있다. 동일초점현미경을 이용하여 여러 질환에서 각막의 형태학적 변화를 확인할 수 있으며, 비 침습적인 방법으로 시행되기 때문에 반복적인 검사가 용이하다.<sup>4</sup>

각막지각의 감소로 인해 발생할 수 있는 각막미세구조의 변화 중 지속적인 상피 결손 및 회복의 지연이 신경영양각막염 환자에서 특징적으로 나타나는 것이 알려져 있으나 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염의 진행 과정에서 각막의 미세구조변화를 생체 내에서 관찰하여 기술한 연구는 드물다. 이에 본 저자들은 한국인 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염에서 특징적으로 나타나는 각막미세구조의 변화를 신경외과 수술 후 환자군에서 직접 확인하고자 하였으며, 특히 각막을 구성하는 각막상피, 보우만막, 각막기질, 데스메막 및 각막내피의 구조 및 각막신경의 변화에 주안점을 두어 관찰하였다.

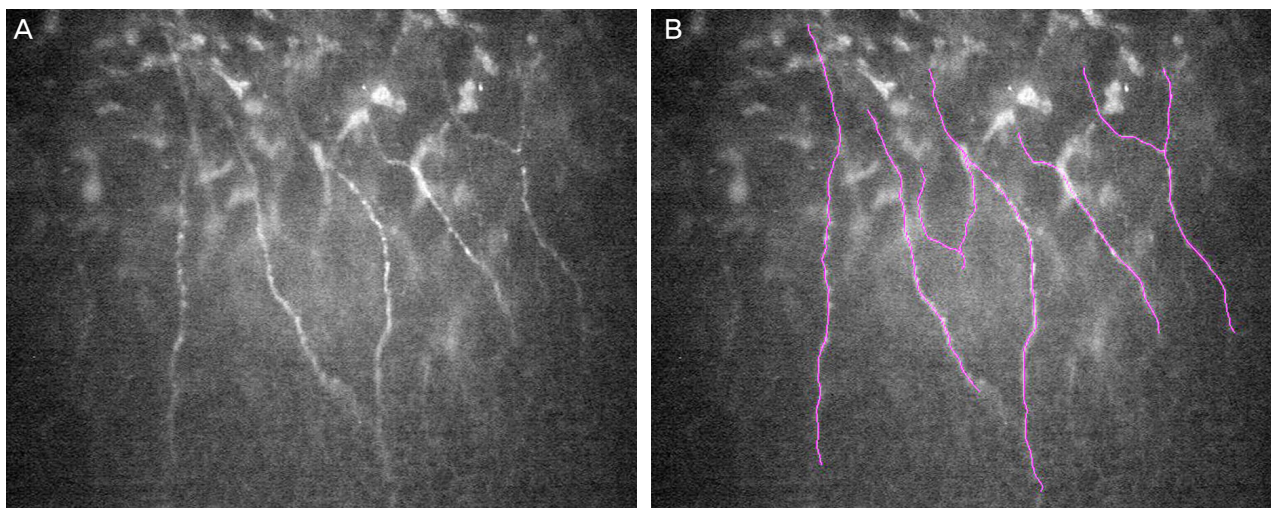
## 대상과 방법

2012년 12월부터 2013년 7월까지 본원 안과에서 신경외

과 수술로 인한 신경영양각막염(neurosurgically induced neurotrophic keratitis)으로 외래 경과 관찰 및 치료 중인 환자 11명(11안) 및 정상 대조군 10명(10안)을 대상으로 하여 연구를 시행하였다. 환자들은 모두 신경외과적 두개강 내 수술을 받은 환자들이었으며, 다른 안과적 수술이나 외상을 비롯하여 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 외 다른 안과적 질환을 가진 사람은 본 연구에서 제외하였다. 각막 신경에 영향을 줄 수 있는 당뇨 등의 전신질환을 가진 사람도 본 연구에서 제외하였다. 환자군 및 정상 대조군은 세극등 검사, Cochet-Bonnet 각막지각측정기(aesthesiometer)를 이용한 각막지각검사, 동일초점현미경을 이용한 각막 측정을 시행 받았다. 동일초점현미경은 Confoscan 4.0 (NIDEK Co., Ltd., Gamagori, Japan)을 사용하였으며, 40x mode에서 촬영하였다. 또한 Z-ring adapter system을 이용하여 각막 위치를 안정화시켰으며, 정확한 각막 두께를 측정할 수 있도록 하였다. 피험자의 눈에 Proparacaine HCl 5 mg/mL (알카인 0.5% 점안액; 한국알콘㈜) 1방울을 하측 결막낭에 점안한 후 Cetrimide 0.1 mg/g (옵타젤 0.01% 점안액; 삼일제약㈜) 1방울을 검사 렌즈의 첨부에 적용하였다. 피험자의 이마와 턱을 장비에 닿게 하여 고정된 후 검사 렌즈 안쪽의 파란 불빛을 주시하도록 하였다. 이후 검사 렌즈를 전진하여 각막 표면과 렌즈 표면에 젤이 닿도록 하였고, 화면상에 기질층이 보일 때 녹화 버튼을 눌러 각막 단층의 영상을 얻었다(Fig. 1). 각막 중심부에서 분석이 시행되었으며, 표준 이미지 크기는 768 × 576 픽셀(pixel), 검사 영역은 460 × 345



**Figure 1.** *In vivo* confocal microscopy images of normal control cornea acquired from Confoscan 4.0. (A) Endothelium (B) posterior stroma (C) anterior stroma (D) Bowman's layer (E) epithelium (frame sizes 768 × 576 pixels).



**Figure 2.** Corneal nerve fiber measurement. (A) Corneal nerves in Bowman's layer as recorded by using slit scanning confocal microscope (Confoscan 4) and (B) the same image after measurement of nerve fiber length ( $\mu\text{m}$ ) by using NeuronJ software.

마이크로미터( $\mu\text{m}$ ), 해상도는 0.6 마이크로미터/픽셀( $\mu\text{m}/\text{pixel}$ )이었다. 얻어진 영상에서 각막내피의 내피 세포를 자동 세포 측정기를 이용하여 구하였고, 전부각막기질 및 후부각막기질의 첫 2장의 영상에서 각막기질세포의 숫자를 세어 구하였다. ImageJ (Version 1.47, NIH, Maryland, USA) 및 NeuronJ (Version 1.4.2, Meijering, 2010<sup>5</sup>)를 이용하여 각막 신경섬유의 분석을 시행하였다(Fig. 2). 보우만막에서 가장 많은 신경이 분포되어 있는 사진을 골라 각막신경섬유의 길이, 신경섬유의 개수, 분지 횟수, 분지 양식, 신경 비틀림 정도를 측정하였다.<sup>6</sup> 신경 분포 사진에서 각 각막신경섬유의 길이를 측정하여( $\mu\text{m}$ ) 사진의 면적으로 나누어 계산하였다( $\mu\text{m}/\text{mm}^2$ ). 신경섬유의 개수는 신경섬유의 주요 줄기 개수를 세어 확인하였으며, 분지 횟수는 주요 줄기에서 분지하여 나온 신경섬유의 개수로 확인하였다. 분지 양식과 신경 비틀림 정도는 Midena et al<sup>7</sup> score 및 Oliveira-Soto and Efron<sup>8</sup> score를 이용하여 계산하였다. 분지 양식은 grade 0에서 3으로 분류하였으며, grade 0은 분지가 하나도 없는 경우이며, grade 1은 주요 신경 줄기에서 1개의 분지가 있는 것, grade 2는 신경 줄기 분지에서 다시 분지로 나온 경우, grade 3은 grade 2 분지에서 다시 분지로 나온 경우로 정의하였다. 신경 비틀림 정도는 grade 0에서 4로 분류하였으며, grade 0은 거의 올곧은 섬유, grade 1은 약간 구불구불한 섬유, grade 2는 중간 정도로 구불구불한 섬유, grade 3은 구불구불한 섬유로 주행 방향이 급격하게 변하는 경우, grade 4는 급격하고 빈번한 꺾임을 보이는 섬유로 정의하였다.

통계 분석은 SPSS 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 소프트웨어를 사용하였으며, 독립 표본  $t$  검정과 Spearman 순위상관분석을 이용하여 비교 분석하였다. 유의 확률  $p < 0.05$ 인 경우 통계적으로 의미 있다고 간주하였다.

## 결 과

신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군 11명(11안) 및 정상 대조군 10명(10안), 총 21명(21안)이 연구 대상에 포함되었으며, 환자의 평균 연령은 정상 대조군에서  $51.60 \pm 19.71$ 세, 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서  $51.73 \pm 12.91$ 세로 두 군 간의 통계학적 차이는 없었으며, 성비 또한 통계학적 유의한 차이는 보이지 않았다. 환자군의 logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) 최대교정시력 및 안압 또한 두 군 간의 통계학적 차이는 없었다. 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군은 평균적으로 수술 후  $86.55 \pm 98.27$ 개월의 경과를 거쳤으며, 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염으로 진단 받은 후 평균  $59.27 \pm 63.68$ 개월이 지난 시점에서 동일초점 현미경 검사를 시행 받았다(Table 1). 모든 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군의 단측 병변안에서 각막진 무름이 관찰되었다. Cochet-Bonnet 각막지각측정기로 측정 한 각막지각은 정상 대조군에서  $5.83 \pm 0.41$  cm, 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서  $2.67 \pm 2.78$  cm로 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서 통계적으로 유의한 감소를 보였다( $p=0.026$ ). 각막 두께는 보우만막의 두께가 정상 대조군에서  $20.10 \pm 12.90$   $\mu\text{m}$ , 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서  $8.64 \pm 6.25$   $\mu\text{m}$ 로 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서 통계적으로 유의하게 낮은 수치를 보였다( $p=0.016$ ). 그러나 데스메막 및 각막내피, 각막기질, 각막상피의 두께는 정상 대조군과 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 각막 전체에서 각 층이 차지하는 비율을 계산하였을 때, 보우만막의 비율

**Table 1.** Baseline characteristics of each group

	Control	Neurosurgically induced NK	<i>p</i> -value
Eyes (n)	10 (10)	11 (11)	-
Age (years)	51.60 ± 19.71	51.73 ± 12.91	0.918
Age range (years)	31.89-71.31	38.82-64.64	-
Sex (M/F)	3/7	1/10	0.426
Duration of NK (months)	-	59.27 ± 63.68	-
Time from neurosurgery (months)	-	86.55 ± 98.27	-
Laterality (OD/OS)	3/7	5/6	0.557
log MAR BCVA	0.14 ± 0.22	0.26 ± 0.66	0.197
IOP (mm Hg)	11.90 ± 2.64	11.82 ± 3.13	0.918

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated; Using the Mann-Whitney *U*-test, no significant difference was detected in age, sex and laterality.

NK = neurotrophic keratitis; log MAR = logarithm of the minimum angle of resolution; BCVA = best-corrected visual acuity; IOP = intraocular pressure.

**Table 2.** Corneal measurement analysis of each group

	Control	Neurosurgically induced NK	<i>p</i> -value
Corneal sensitivity (cm)	5.83 ± 0.41	2.67 ± 2.78	0.026*
Corneal thickness (μm)			
Descemet's membrane & endothelium	36.90 ± 15.60	33.45 ± 13.14	0.589†
Stroma	408.70 ± 43.77	388.27 ± 110.08	0.579†
Bowman's layer	20.10 ± 12.90	8.64 ± 6.25	0.016†
Epithelium	56.70 ± 24.39	49.18 ± 22.42	0.471†
Total	522.40 ± 71.05	479.55 ± 122.79	0.347†
Portion of cornea (%)			
Descemet's membrane & endothelium	6.90 ± 2.52	7.43 ± 3.48	0.697†
Stroma	78.67 ± 5.54	80.45 ± 6.88	0.523†
Bowman's layer	3.79 ± 2.37	1.83 ± 1.14	0.024†
Epithelium	10.64 ± 3.74	10.29 ± 4.05	0.839†
Cell count (cells/mm <sup>2</sup> )			
Endothelium	2834.40 ± 265.54	2636.18 ± 545.97	0.311†
Stroma			
Posterior keratocyte	462.42 ± 115.51	450.01 ± 94.19	0.790†
Anterior keratocyte	517.22 ± 145.57	532.83 ± 201.29	0.842†
Nerve analysis			
Nerve fiber length (μm/mm <sup>2</sup> )	8677.10 ± 5090.98	4756.59 ± 1640.91	0.042†
Number of fibers	5.00 ± 2.11	4.00 ± 2.29	0.336†
Number of beadings	2.20 ± 2.39	1.00 ± 1.00	0.172†
Branching pattern	1.10 ± 1.10	0.78 ± 0.67	0.457†
Nerve tortuosity	1.40 ± 1.08	1.00 ± 0.87	0.388†

Values are presented as mean ± SD; Using the Mann-Whitney *U*-test, corneal sensitivity demonstrated significant differences between control and neurosurgically induced neurotrophic keratitis group; Using the independent samples *t*-test, the thickness and portion of Bowman's layer, total nerve fiber length demonstrated significant differences between control and neurosurgically induced neurotrophic keratitis group.

NK = neurotrophic keratitis.

\*Mann-Whitney *U*-test; †Independent samples *t*-test.

은 정상 대조군에서  $3.79 \pm 2.37\%$ , 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서  $1.83 \pm 1.14\%$ 로 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서 전체 각막에서 보우만막이 차지하는 비중이 정상 대조군보다 통계적으로 의미 있게 낮았다( $p=0.024$ ). 각막내피세포 및 각막기질세포를 분석한 결과에 따르면 정상 대조군과 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서 통계적으로 유의미한 차이를

보이지 않았다. 각막신경 분석 결과 단위면적당 각막신경섬유의 길이는 정상 대조군에서  $8677.10 \pm 5090.98 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ , 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서  $4756.59 \pm 1640.91 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ 로 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서 통계적으로 의미 있게 감소한 수치를 나타냈다( $p=0.042$ ). 그러나 신경섬유의 개수, 분지 횟수, 분지 양식, 신경 비틀림 정도는 정상 대조군과 신경외과 수술로 인한

**Table 3.** Spearman Rho Correlation for nerve fiber length, number of fibers, number of beading, branching pattern, nerve tortuosity, and corneal sensitivity

		Corneal sensitivity	Number of fibers	Number of beading	Branching pattern	Nerve tortuosity
Nerve fiber length ( $\mu\text{m}/\text{mm}^2$ )	Correlation coefficient	0.268	0.671	0.663	0.559	0.489
	<i>p</i> -value	0.354	0.002*	0.002*	0.013*	0.034*

Using the Spearman Rho Correlation Analysis, nerve fiber length showed significant correlations with number of fibers, number of beading, branching pattern and nerve tortuosity.

\**p* < 0.05.

신경영양각막염 환자군에서 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 2).

단위면적당 각막신경섬유의 길이와 각막지각, 신경섬유의 개수, 분지 횟수, 분지 양식, 신경 비틀림 정도 간에 *Spearman* 순위상관관계 분석을 시행하였을 때 단위면적당 각막신경섬유의 길이가 신경섬유의 개수, 분지 횟수, 분지 양식, 신경 비틀림 정도와 양의 상관관계를 나타내었다(*p*=0.002, 0.002, 0.013, 0.034) (Table 3).

## 고 찰

신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서 단위면적당 각막신경섬유의 길이 감소 및 보우만막의 두께 감소가 관찰된 점으로 미루어 볼 때, 삼차신경 분지의 기능 이상이 각막신경의 분포 감소와 관련되어 있다고 생각할 수 있다. 각막신경은 신경영양각막염의 병태생리에서 중요한 역할을 하며, 각막상피의 증식 및 대사에 영향을 준다. 따라서 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자에서 신경의 퇴행과 재생에 영향을 주는 인자를 확인하여 이를 조절하는 것이 질병의 치료에 도움이 될 수 있다. Rao et al<sup>9</sup>에 따르면, 신경영양각막염 환자에서 자가혈청안약을 점안한 후 Cochet-Bonnet 각막지각측정기로 측정한 각막 민감도가 증가하였으며, 각막신경섬유의 길이, 개수, 직경이 통계적으로 의미 있게 증가한 것이 관찰되었다. 이것은 자가혈청안약이 신경영양 효과와 관련되어 있을 가능성을 시사한다.

각막기질세포는 기질의 안정성을 유지하며 기질의 상처 회복에 관여하는 것으로 알려졌다. 정상 대조군과 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서 각막기질세포의 수는 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 신경영양각막염의 진행으로 각막 기질의 부종 및 용해, 각막 천공이 발생할 수 있음이 알려졌으나 본 연구에 포함된 환자들 중에서 이같이 진행된 단계의 환자들은 없었으며, 이것이 각막기질세포의 숫자가 정상 대조군과 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서 차이가 없었던 것을 설명하는 이유가 될 수 있다.

Lambiase et al<sup>10</sup>에 따르면 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자에서 각막지각의 감소, 단위면적당 각막신경섬유 길이의 감소, 각막내피세포의 감소가 관찰되었다. 이는 유럽에서 진행된 연구로 특히 단위면적당 각막신경섬유 길이는 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서  $1814 \pm 2614 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ , 정상 대조군에서  $15250 \pm 2440 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ 로 본 연구의 결과와 유사한 양상을 보였다.

각막지각과 각막신경밀도의 상관성에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. Patel et al<sup>11</sup>에 따르면 정상인의 각막에서 각막지각검사 결과와 중심 각막신경 밀도 간에 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다고 보고하였으며, 각막의 이측 윤부의 각막신경 밀도와 각막지각검사 간에 약한 상관성을 보였다. 하측 윤부, 비측 윤부의 각막신경 비틀림 정도와 각막지각검사 간에 상관성이 나타났으나 각막신경 섬유 수, 분지 횟수, 분지 경향은 통계적으로 의미 있는 상관관계를 보이지 않았다. 연령에 따른 각막신경 밀도의 상관관계 역시 나타나지 않았다. 한편 Hamrah et al<sup>12</sup>에 따르면 단순 헤르페스 각막염 환자에서 각막신경밀도, 총 각막신경의 수 및 주요 줄기의 감소는 각막 지각과 통계적으로 의미 있는 상관관계를 보였음이 밝혀져 있다. Kim et al<sup>13</sup>에 따르면 귀족 투명각막절개로 백내장 수술을 받은 환자에서 각막지각이 수술 후 의미 있게 감소하였고, 동일 초점현미경을 이용하여 측정한 각막신경의 밀도 또한 의미 있게 감소하였다. 반면 Reddy et al<sup>14</sup>에 따르면 진행핵상마비 및 파킨슨병으로 인하여 눈 깜박임의 저하가 발생하여 건성안을 호소하는 환자에서 각막 지각이 의미 있게 감소하였으나 각막신경밀도는 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 본 연구에서는 단위면적당 각막신경섬유의 길이가 신경섬유의 개수, 분지 횟수, 분지 양식, 신경 비틀림 정도와 양의 상관관계를 나타내었으며, 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지는 않았으나 신경섬유 개수, 분지 횟수, 분지 양식, 신경 비틀림 정도 또한 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서 감소하였다. Tuominen et al<sup>15</sup>에 따르면 쇼그렌 증후군 환자에서 신경 분지 횟수 증가 및 신경 비틀림 정도의 증가가 관찰되었으며, 이것이 감각 신경 재생과 관련되어 있을 가능성을 제시했다. 본 연구에서는 신경외과

수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서 분지 횡수의 감소, 신경 비틀림 정도의 감소가 관찰되었으며, 이를 통해 신경 외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자군에서 감각 신경의 재생 과정에 문제가 생겨 이 같은 결과가 발생되었을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 한편 각막지각과 각막신경섬유의 길이 사이에 통계적으로 의미 있는 상관관계를 보이지는 않았으며, 이는 대상 표본 수가 적은 것에 따른 결과일 가능성이 있다.

본 연구의 한계점으로는 적은 수의 환자군을 대상으로 이루어졌다는 점, 동일초점현미경이 환자들을 대상으로 검사하기 까다로운 장비로 검사자의 숙련도 및 환자의 협조 상태에 따라 측정의 난도가 달라진다는 점, 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염이 매우 심하게 진행되어 기질 및 상피 혼탁이 나타난 환자의 경우 각막의 각 층을 구분하여 분석하기 어려운 점 등이 있다.

본 연구는 한국인 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자를 대상으로 각막미세구조의 변화를 관찰한 최초의 연구이며, 본 연구에서 보우만막의 각막신경분포 감소 및 보우만막의 비율 감소가 질환에서 특징적으로 나타나는 미세구조의 변화임을 밝혔다. 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자를 치료하면서 동일초점현미경을 이용할 때 특히 보우만막의 변화를 잘 살펴보는 것이 중요하며, 향후 더 많은 환자군을 대상으로 연구를 발전시킬 경우 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염의 진행단계에 따른 각막미세구조의 변화 및 약물, 수술적 치료에 따른 각막미세구조의 변화를 확인하여 치료법의 효과를 판정하는 지표로도 사용할 수 있을 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- 1) Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond)* 2003;17:989-95.
- 2) Nagano T, Nakamura M, Nakata K, et al. Effects of substance P and IGF-1 in corneal epithelial barrier function and wound healing in a rat model of neurotrophic keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3810-5.
- 3) Reynolds SA, Kabat AG. Therapeutic options for the management of early neurotrophic keratopathy: a case report and review. *Optometry* 2006;77:503-7.
- 4) Niederer RL, McGhee CN. Clinical in vivo confocal microscopy of the human cornea in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29:30-58.
- 5) Meijering E. Neuron tracing in perspective. *Cytometry A* 2010; 77:693-704.
- 6) Midena E, Cortese M, Miotto S, et al. Confocal microscopy of corneal sub-basal nerve plexus: a quantitative and qualitative analysis in healthy and pathologic eyes. *J Refract Surg* 2009;25(1 Suppl): S125-30.
- 7) Midena E, Brugin E, Ghirlando A, et al. Corneal diabetic neuropathy: a confocal microscopy study. *J Refract Surg* 2006;22(9 Suppl):S1047-52.
- 8) Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea* 2001;20:374-84.
- 9) Rao K, Leveque C, Pflugfelder SC. Corneal nerve regeneration in neurotrophic keratopathy following autologous plasma therapy. *Br J Ophthalmol* 2010;94:584-91.
- 10) Lambiase A, Sacchetti M, Mastropasqua A, Bonini S. Corneal changes in neurosurgically induced neurotrophic keratitis. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1547-53.
- 11) Patel DV, Tavakoli M, Craig JP, et al. Corneal sensitivity and slit scanning in vivo confocal microscopy of the subbasal nerve plexus of the normal central and peripheral human cornea. *Cornea* 2009;28:735-40.
- 12) Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, et al. Corneal sensation and subbasal nerve alterations in patients with herpes simplex keratitis: an in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology* 2010;117: 1930-6.
- 13) Kim YM, Kim SW, Kim TI, et al. The change of corneal sensitivity and recovery of corneal nerve after cataract surgery. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:13-8.
- 14) Reddy VC, Patel SV, Hodge DO, Leavitt JA. Corneal sensitivity, blink rate, and corneal nerve density in progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *Cornea* 2013;32:631-5.
- 15) Tuominen IS, Kontinen YT, Vesaluoma MH, et al. Corneal innervation and morphology in primary Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2545-9.

---

= 국문초록 =

## 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자에서 동일초점현미경을 이용한 각막미세구조 변화 분석

**목적:** 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자의 각막을 동일초점현미경을 이용하여 관찰하였으며, 정상 대조군의 각막과 차이가 있는 특징적인 소견을 알아보고자 하였다.

**대상과 방법:** 정상 대조군의 10안, 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자의 11안을 대상으로 각막지각 검사, 동일초점현미경을 이용한 각막상피, 보우만막, 각막기질, 데스메막 및 각막내피의 두께 및 각막기질세포의 수, 각막내피세포의 수 분석을 시행하였다. ImageJ 프로그램으로 각막신경의 형태를 분석하였다.

**결과:** 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자의 보우만막 두께가 정상 대조군보다 유의하게 얇았고( $p=0.016$ ), 전체 각막에서 차지하는 비율도 유의하게 줄었다( $p=0.024$ ). 단위면적당 각막신경섬유의 길이도 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자에서 유의하게 줄었다( $p=0.042$ ). 단위면적당 각막신경섬유의 길이와 신경섬유의 개수, 분지 횟수, 분지 양식, 신경 비틀림 정도에 유의한 상관관계를 보였다( $p=0.002, 0.002, 0.013, 0.034$ ). 각막내피세포의 개수, 각막기질세포의 개수, 각막신경섬유의 개수, 분지 횟수, 분지 양식, 신경 비틀림 정도는 두 군 간의 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

**결론:** 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염 환자는 보우만막의 두께가 더 얇았으며, 삼차신경 분지의 기능 이상으로 인해 각막신경의 분포가 감소한 것으로 생각할 수 있다. 보우만막에서 관찰되는 각막미세구조의 변화가 신경외과 수술로 인한 신경영양각막염의 진단 및 진행 정도 확인에 도움이 될 수 있다.

〈대한안과학회지 2014;55(12):1765-1771〉

---