

각막 콜라겐 교차결합술, 스마일수술 병합수술과 단독 스마일수술의 초기 임상성적 비교

Comparison of the Early Clinical Outcomes between Combined SMILE and Collagen Cross-linking versus SMILE

김부기 · 문수정 · 최현태 · 양영훈 · 정영택

Buki Kim, MD, Sujoung Mun, MD, PhD, Hyuntae Choi, MD, Younghoon Yang, MD, Youngtaek Chung, MD, PhD

온누리스마일안과

Onnuri Smile Eye Clinic, Seoul, Korea

Purpose: To compare the clinical outcome of combined small incision lenticule extraction and collagen cross-linking (SMILE Xtra) with SMILE.

Methods: This study included 30 eyes from 15 patients who had undergone SMILE Xtra and a random sample of 30 eyes from 15 patients receiving SMILE alone during the same period. We obtained the following parameters from all patients: uncorrected (UDVA) and corrected distance visual acuity (CDVA), spherical equivalent (SE), efficacy and safety index, and corneal high-order aberrations.

Results: The SMILE Xtra group had higher preoperative SE and thinner central corneal and residual stromal bed thickness and optic zone diameter compared to the control group ($p < 0.001$). At 6 months, there was no significant difference in UDVA or CDVA between the two groups. The efficacy indices were 0.97 ± 0.16 and 1.05 ± 0.17 in the SMILE Xtra and control groups, respectively ($p = 0.044$), and there was no significant difference in safety index between the two groups during the follow-up period. Total corneal high-order aberrations numbered 2.59 ± 0.56 and 2.02 ± 0.41 in the SMILE Xtra and control groups, respectively ($p < 0.001$), and there was significant increase in spherical aberration and horizontal corneal aberration in both groups compared to preoperative results. Corneal haze was observed in 20% of eyes in the SMILE Xtra group, and no complication such as corneal ectasia was observed during the follow-up period.

Conclusions: SMILE Xtra had good early clinical outcome compared to SMILE alone. It appears that SMILE Xtra can be a good modality when the cornea is thin or SE is high. However, postoperative corneal haze should be considered.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(10):1122-1130

Keywords: Cross linking, Small incision lenticule extraction, Small incision lenticule extraction (SMILE), SMILE Xtra

■ Received: 2017. 8. 10. ■ Revised: 2017. 8. 25.

■ Accepted: 2017. 9. 21.

■ Address reprint requests to Youngtaek Chung, MD, PhD
Onnuri Smile Eye Clinic, #Gangnam-daero 65 gil, Seocho-gu,
Seoul 06614, Korea
Tel: 82-2-6913-0000, Fax: 82-2-532-5406
E-mail: ytchungc@daum.net

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

각막굴절교정 수술 시 술 전 각막이 얇거나 교정량이 많으면 수술 후 합병증인 각막확장증의 발생 가능성이 높아진다.^{1,2} 각막 콜라겐 교차결합술은 리보플라빈이 각막의 기질층에 흡수가 되게 한 뒤, 자외선 A에 노출시킴으로써 각막의 물리적인 강도를 증가시켜서 원추각막과 각막굴절교정 수술 후 발생한 각막확장증의 진행을 억제하는 치료법이다.^{3,4} 또한 이 각막 콜라겐 교차결합술은 예방적으로 사용될 수도 있는데, 비교적 각막이 얇거나 교정량이 많

은 환자 또는 각막형태검사상 경계성 안전성을 보인 환자에서 라식 수술이나 photorefractive keratectomy (PRK) 수술과 함께 진행해서 각막확장증을 예방할 수 있다는 것이 여러 연구에서 확인되었다.^{5,6}

스마일수술은 각막절편을 만들지 않고 펌토초레이저를 이용하여 각막기질에서 절삭하고자 하는 양만큼 각막실질조각을 만들어서 그것을 소절개부위를 통해 제거해서 근시성 난시를 교정하는 수술 방법이다.⁷ 스마일수술은 라식 수술과 비교하였을 때 각막절편을 생성하지 않아 앞기질을 보존하기 때문에 기계적 안정성이 높아서 각막확장증의 위험성이 적다고 알려져 있으나 불완전원추각막(forme frust keratoconus) 환자나 초기 원추각막 환자에서 스마일수술 후 각막확장증 발생이 보고된 바 있다.^{8,9}

최근 Ganesh and Brar¹⁰는 수술 전 각막이 얇거나 각막형태검사상 약간의 이상이 있는 환자를 대상으로 스마일수술을 하면서 각막 콜라겐 교차결합술을 병합하여 시행하여서 좋은 결과를 보고하였다. 그러나 아직 국내에서 각막 콜라겐 교차결합술과 스마일수술을 동시에 진행한 연구결과는 발표된 바 없다. 따라서 저자들은 스마일수술을 하면서 각막 콜라겐 교차결합술을 병행하여 시행 받은 군(엑스트라스마일)과 스마일수술을 단독으로 시행 받은 대조군의 임상결과를 비교해 보고자 하였다.

대상과 방법

2016년 8월 1일부터 2016년 12월 31일까지 온누리스마일안과 의원에서 엑스트라스마일수술을 시행 받고 6개월 이상 경과관찰이 가능하였던 환자 15명 30안을 대상으로 하였고, 같은 기간 동안 스마일수술 단독으로 시행 받은 환자 중 6개월 이상 경과관찰하였던 환자들 가운데 임의 추출방식으로 15명 30안을 대조군으로 하여 후향적으로 비교하였다. 연구에 앞서 보건복지부 지정 공용기관생명윤리위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 받았다(승인번호: P01-201706-21-024). 대상환자 포함기준으로는 만 18세 이상의 나이, 근시도수 10.0D 이하, 난시도수 4.0D 이하, 예상되는 술 후 잔여 각막 두께가 250 μm 이상으로 하였고 약시, 망막 질환, 백내장, 녹내장 등의 안과적 질환이나 당뇨, 결체조직질환과 같은 전신질환이 있는 경우는 연구에서 제외하였다.

수술 전 나안시력, 최대교정시력, 현상굴절검사, 조절마비굴절검사, 세극등현미경검사, 안압검사, 산동 후 안저검사, 자동굴절검사기(Topcon KR-8900, Topcon Corp., Tokyo, Japan), 각막내피세포검사(Noncom Robo-ca, Konan Medical Inc., Tokyo, Japan), 중심부 각막두께검사(Corneal pachymeter

SP-3000, Tomey Co., Nagoya, Japan), 이중샤임플러그 전안부 분석기(Galilei[®], Ziemer Ophthalmic System, Port, Switzerland) 등을 시행하였다. 각막확장증의 위험요소는 Randleman et al¹¹이 제시한 점수체계를 이용하였는데, 각막형태검사, 나이, 술 전 중심부 각막두께, 예상 술 후 잔여 각막두께 등을 기준으로 하였고, 4점 이상을 고위험군, 3점을 중등도위험군, 2점 이하를 저위험군으로 분류하였다. 나이를 제외한 기준에서 각막확장증 위험인자 점수가 하나라도 3점 이상일 때는 엑스트라스마일수술을 시행하였는데, 그 기준은 각막형태검사상 아래가파름형태(inferior steepening)를 보이거나, 술 전 중심부 각막두께 $\leq 480 \mu\text{m}$, 또는 예상 술 후 잔여 각막두께 $< 260 \mu\text{m}$ 인 경우였다.

모든 스마일수술은 VisuMax 500 kHz 펌토초레이저(Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany)를 이용하여 두 명의 술자에 의해 시행되었다. 수술은 양안에 이루어졌으며 술 전 0.5% Proparacaine hydrochloride (Alcain[®], Alcon. Purrs, Belgium)로 점안 마취하였다. 우선 환자의 각막중심에 마킹펜으로 표시를 한 다음 조이스틱을 이용하여 침대를 이동시켜 환자의 눈을 콘택트 유리(contact glass)에 접촉하였고, 70% 이상 접촉하였을 때 흡입을 시행하였다. 흡입이 완료 후 광파괴(photo disruption)에 의해 각막 실질조각(lenticule)의 후면이 만들어졌고, 옆면이 만들어지고, 전면이 만들어진 후 11시 방향에 각막절개창이 만들어졌다. 레이저 세팅으로는 500 kHz, 140 nJ laser pulse, 3.5 μm spot spacing으로 하였고, 각막절개창은 2.0 mm 폭으로 만들었다. 각막 실질조각 지름은 6.0-6.7 mm였고, 각막 뚜껑 지름은 각막 실질조각 지름에 0.8 mm 크게 하였으며, 각막 두께 두께는 110-120 μm 로 하였다. 모든 수술은 정시를 목표로 하였다. 레이저 시술이 끝난 뒤에는 미세등근주거으로 각막실질조각의 전면과 후면을 박리하고, 포셉으로 실질조각을 꺼냈다. 각막실질주머니는 평형용액(BSS[®], Alcon, Purrs, Belgium)으로 세척한 뒤 수술을 마무리하였다. 엑스트라스마일군에서는 평형용액으로 세척하기 전에 추가적으로 각막 콜라겐 교차결합술을 시행하였다. 각막실질조각을 제거한 후 0.22% riboflavin (VibeXtra, Avedro Inc., Waltham, MA, USA)을 각막실질주머니에 주사하고 각막 기질에 흡수시키기 위해 60초를 기다린 뒤 평형용액으로 세척하였다. 수술 베드를 옮겨서 아베드로 콜라겐 교차결합기(Avedro Inc., Boston, MA, USA)를 이용하여 각막중심부에 자외선 A를 30 mW/cm²의 강도로 60초 동안 노출시켰고, 총 에너지 노출량은 단안에 1.8 J/cm²였다.

두 군 모두에서 술 후 환자는 점안 항생제 0.5% moxifloxacin (Vigamox[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 5일

간 하루에 4회, 0.1% fluorometholone (Opti-V[®], Reyon Pharm, Seoul, Korea)은 하루 4번 5주 동안 사용하도록 하였고, 0.1% sodium hyaluronate (Tearinfree[®], DHP Korea, Seoul, Korea)를 수시로 점안하도록 하였다. 환자는 술 후 1주, 1개월, 3개월, 6개월에 외래에 내원해서 나안시력, 최대교정시력, 굴절력 등을 검사하였고, 이중샤임플러그 전안부분석기를 측정하여서 각막확장증 발생여부를 검사, 세극 등현미경 검사를 통해서 각막혼탁 등의 합병증 유무를 검사하였으며 각막혼탁의 정도는 Nakamura et al¹²이 제시한 척도로 등급을 매겼다. 술 후 6개월째 이중샤임플러그 전안부분석기로 측정한 각막 고위수차를 술 전과 비교하였는데 Zernike 공식을 이용하여 계산된 수차는 root mean square (RMS) 값으로 표현하였고, 엑스트라스마일군에서 전안부 빛간섭촬영기(Visante[®], Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany)를 이용하여서 각막기질부에 생기는 경계선(demarcation line) 깊이를 측정하였다. 시력은 용이한 분석을 위해 logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR)으로 환산하였고, 효율성지수를 술 후 나안시력/술 전 최대교정시력으로, 안전성지수를 술 후 최대교정시력/술 전 최대교정시력으로 정의하여 평가하였다. 통계학적 분석은 SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였으며, 술 전과 경과관찰 시 측정된 시력, 굴절력 등의 변화 분석에는 paired *t*-test를 이용하였고, 수술 전후 두 군 간의 차이는 Mann-Whitney *U*-test를 이용하였다. 모든 수치는 평균 \pm 표준편차의 형식으로 나타내었고, *p*값이 0.05보다 작은 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

엑스트라스마일군과 대조군 모두 각 15명(30안)이었고,

평균 나이는 27.07세와 27.47세였다. 술 전 구면렌즈대응치는 엑스트라스마일군에서 $-7.06 \pm 2.17D$, 대조군에서 $-5.03 \pm 1.78D$ 로 통계적으로 유의한 차이를 보였고($p < 0.001$), 중심부 각막두께는 엑스트라스마일군에서 $515.03 \pm 23.79 \mu m$, 대조군에서 $544.87 \pm 26.46 \mu m$ 로 역시 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 예상 잔여 각막두께는 엑스트라스마일군에서 $281.43 \pm 24.29 \mu m$, 대조군에서 $328.27 \pm 33.69 \mu m$ 로 통계적으로 유의하게 엑스트라스마일군에서 얇았고($p < 0.001$), 스마일수술 시 광학부 직경은 엑스트라스마일군에서 $6.18 \pm 0.25 mm$, 대조군에서 $6.47 \pm 0.14 mm$ 로 엑스트라스마일군에서 통계적으로 유의하게 좁았다($p < 0.001$). 그 외 난시, sim K, 동공크기 등에서 두 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 1). 각막확장증 위험 점수는 엑스트라스마일군 중 16안(53.3%)에서 고위험군, 14안(46.7%)에서 중등도위험군이었으며, 대조군에서는 2안(6.7%)에서 고위험군, 6안(20%)에서 중등도위험군, 22안(73.3%)에서 저위험군에 속하였다.

술 후 엑스트라스마일군의 나안시력(logMAR)은 1주, 1개월, 3개월, 6개월째 각각 -0.03 ± 0.05 , -0.05 ± 0.07 , -0.06 ± 0.05 , -0.06 ± 0.04 였으며, 대조군의 나안시력은 각각 -0.06 ± 0.06 , -0.09 ± 0.05 , -0.08 ± 0.04 , -0.09 ± 0.05 로 경과관찰 동안 두 군의 유의한 차이를 보이지 않았고, 최대교정시력 역시 엑스트라스마일군에서 각각 -0.04 ± 0.05 , -0.06 ± 0.06 , -0.08 ± 0.05 , -0.08 ± 0.06 , 대조군에서 각각 -0.05 ± 0.05 , -0.09 ± 0.04 , -0.10 ± 0.05 , -0.10 ± 0.05 로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). 효율성지수는 엑스트라스마일군에서 술 후 3개월과 6개월에 각각 0.97 ± 0.13 , 0.97 ± 0.16 , 대조군에서 각각 1.01 ± 0.14 , 1.05 ± 0.17 로 6개월째 두 군 간 유의한 차이를 보였고($p = 0.044$), 안전성지수는 엑스트라스마일군에서 각각 1.01 ± 0.19 , 1.01 ± 0.21 , 대조군에서 각각 1.08 ± 0.17 , 1.09 ± 0.20 의

Table 1. Preoperative demographics

	SMILE Xtra	SMILE alone	<i>p</i> -value*
Age (years)	27.07	27.47	N/A
Gender (male) (n, %)	9 (60)	5 (33.3)	N/A
Sphere (diopter)	-6.44 ± 2.07	-4.42 ± 1.67	< 0.001
Cylinder (diopter)	-1.24 ± 0.85	-1.22 ± 0.84	0.537
Spherical equivalent (diopter)	-7.06 ± 2.17	-5.03 ± 1.78	< 0.001
Flat sim K (diopter)	42.76 ± 1.35	42.25 ± 1.13	0.247
Steep sim K (diopter)	44.43 ± 1.90	44.06 ± 1.43	0.214
Central corneal thickness (μm)	515.03 ± 23.79	544.87 ± 26.46	< 0.001
Planned residual stromal bed (μm)	281.43 ± 24.29	328.27 ± 33.69	< 0.001
Scotopic pupil size (mm)	6.24 ± 0.71	6.39 ± 0.59	0.720
Intended optic zone (mm)	6.18 ± 0.25	6.47 ± 0.14	< 0.001

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

N/A = not applicable; sim K = simulated keratometry.

* *p*-valued on Mann-Whitney *U*-test.

로 3개월과 6개월째 모두에서 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

예측성의 비교에서, 술 후 6개월의 구면렌즈대응치는 엑스트라스마일군에서 87%에서 $\pm 0.5D$, 100%에서 $\pm 1.0D$ 이내에 있었으며, 대조군에서는 100%에서 $\pm 0.5D$ 내에 있었고(Fig. 1), 결정계수(R^2)는 엑스트라스마일군에서 0.9957, 대조군에서 0.9934였다(Fig. 2).

굴절력의 안정성 비교는 Fig. 3에 표시하였다. 구면렌즈대응치는 술 후 1주, 1개월, 3개월까지는 두 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았으나, 6개월째 엑스트라스마일군에서 $-0.16 \pm 0.15D$, 대조군에서 $-0.06 \pm 0.15D$ 로 유의한 차이를 보였다($p=0.006$).

각막 고위수차는 술 전 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았으나, 술 후 6개월에서 총 수차의 RMS 값(RMS total)이 엑스트라스마일군에서 2.59 ± 0.56 , 대조군에서 2.02 ± 0.41 로 유의한 차이를 보였다($p<0.001$), 구면수차가 0.52 ± 0.2 와 0.32 ± 0.12 로 역시 유의한 차이를 보였으며($p<0.001$), 코마수차나 세조각수차에서는 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다. 그리고 술 전과 술 후의 각막 수차를 비교하였을 때 두 군 모두에서 구면수차와 수평코마수차가 유의하게 증가하였고, 엑스트라스마일군에서 총 각막 고위수차는 유의하게 증가하였으나($p<0.001$), 대조군은 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.307$) (Table 4).

안전성 측면에서는 엑스트라스마일군에서 최대교정시력이 73.3%에서 변화가 없거나 한 줄 이상의 상승이 있었고, 16.7%에서 한 줄, 10%에서 두 줄이 저하되었고, 대조군에서는 86.7%에서 변화가 없거나 한 줄 이상의 상승, 13%에서 한 줄이 저하되었으며 두 줄 이상의 저하는 없었다(Fig. 4).

수술 중 합병증은 두 군 모두에서 관찰되지 않았고, 수술 후 6개월의 경과관찰 중 엑스트라스마일군에서 Grade

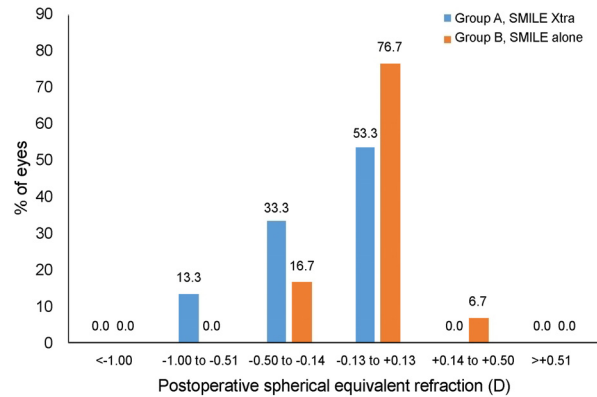


Figure 1. Refractive outcomes for small incision lenticule extraction (SMILE) and SMILE Xtra at 6 months postoperatively. Percentages of eyes within different diopter ranges of the intended correction in spherical equivalent refraction in both groups.

Table 2. Comparison of uncorrected and corrected distance visual acuity of both groups

		POD			
		1 week	1 month	3 months	6 months
UDVA (logMAR)	SMILE Xtra	-0.03 ± 0.05	-0.05 ± 0.07	-0.06 ± 0.05	-0.06 ± 0.04
	SMILE alone	-0.06 ± 0.06	-0.09 ± 0.05	-0.08 ± 0.04	-0.09 ± 0.05
	<i>p</i> -value*	0.091	0.219	0.217	0.095
CDVA (logMAR)	SMILE Xtra	-0.04 ± 0.05	-0.06 ± 0.06	-0.08 ± 0.05	-0.08 ± 0.06
	SMILE alone	-0.05 ± 0.05	-0.09 ± 0.04	-0.10 ± 0.05	-0.10 ± 0.05
	<i>p</i> -value*	0.874	0.171	0.344	0.146

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

POD = postoperative day; UDVA = uncorrected distance visual acuity; CDVA = corrected distance visual acuity.

**p*-valued on paired *t*-test.

Table 3. The efficacy indices (postoperative UDVA/preoperative CDVA) and the safety indices (postoperative CDVA/preoperative CDVA) of both groups

		POD	
		3 months	6 months
Efficacy index	SMILE Xtra	0.97 ± 0.13	0.97 ± 0.16
	SMILE alone	1.01 ± 0.14	1.05 ± 0.17
	<i>p</i> -value*	0.249	0.044
Safety index	SMILE Xtra	1.01 ± 0.19	1.01 ± 0.21
	SMILE alone	1.08 ± 0.17	1.09 ± 0.20
	<i>p</i> -value*	0.180	0.102

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

UDVA = uncorrected distance visual acuity; CDVA = corrected distance visual acuity; POD = postoperative day.

**p*-valued on Mann-Whitney *U*-test.

Table 4. Preoperative and 6-month postoperative corneal aberrations measured by Galilei®

	Preoperative			6-month postoperative			Difference pre/post p -value [†]	
	SMILE Xtra	SMILE alone	p -value [*]	SMILE Xtra	SMILE alone	p -value [*]	SMILE Xtra	SMILE alone
RMS total	1.84 ± 0.76	2.1 ± 0.9	0.287	2.59 ± 0.56	2.02 ± 0.41	<0.001	<0.001	0.307
Vertical Coma, Z_3^{-1}	-0.01 ± 0.15	-0.06 ± 0.34	0.739	0.02 ± 0.32	-0.02 ± 0.31	0.889	0.447	0.421
Horizontal Coma, Z_3^1	0.01 ± 0.19	0.05 ± 0.38	0.371	-0.22 ± 0.3	-0.16 ± 0.32	0.409	<0.001	<0.001
Vertical Trefoil, Z_3^{-3}	-0.13 ± 0.12	-0.03 ± 0.22	0.133	-0.07 ± 0.21	-0.08 ± 0.19	0.827	0.073	0.352
Oblique Trefoil, Z_3^3	-0.03 ± 0.19	-0.07 ± 0.34	0.222	-0.05 ± 0.23	-0.02 ± 0.15	0.161	0.476	0.280
Spherical aberration, Z_4^0	0.22 ± 0.1	0.22 ± 0.1	0.610	0.52 ± 0.2	0.32 ± 0.12	<0.001	<0.001	0.001

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

RMS = root mean square.

^{*} p -valued on Mann-Whitney U -test; [†] p -valued on paired t -test.

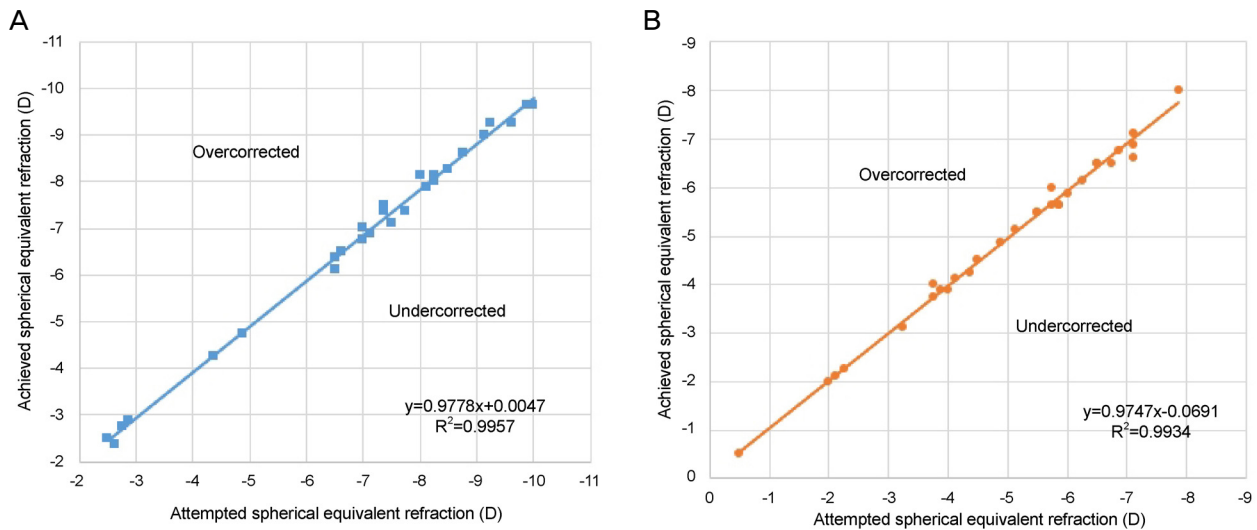


Figure 2. Predictability of spherical equivalent correction at 6 months, in (A) SMILE Xtra group and (B) SMILE alone group. Both groups showed a high level of refractive predictability. SMILE = small incision lenticule extraction.

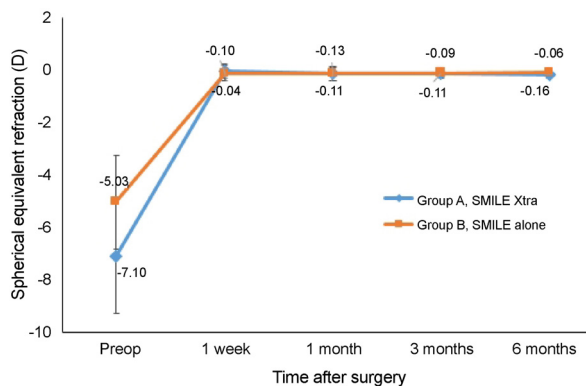


Figure 3. Stability of spherical equivalent refraction in both groups after surgery. In group B, spherical equivalent was stable for 6 months after the surgery, but over time, spherical equivalent was increased in group A.

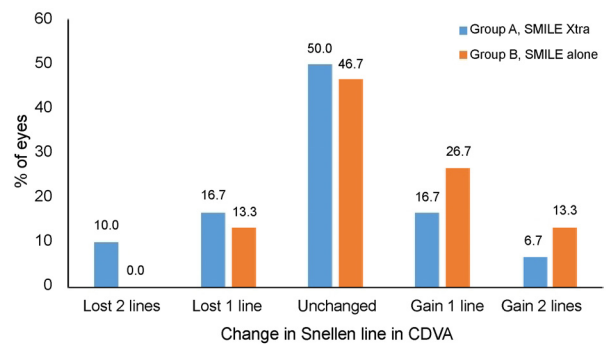


Figure 4. Change in corrected distance visual acuity (CDVA). Gain and loss in Snellen lines of both groups 6 months postoperatively.

0.5의 각막혼탁이 4안(13.3%), Grade 1의 각막혼탁이 2안(6.7%)에서 관찰되었으며, 대조군에서는 관찰되지 않았다(Fig. 5). 그 외 상피안내증식, 각막염 등의 합병증은 두 군 모두에서 관찰되지 않았고, 이중샤임플러그 전안부분석기

검사상 각막확장증성 변화 역시 관찰되지 않았다. 술 후 6개월째 전안부 빛간섭촬영기로 엑스트라스마일군에서 측정된 경계선의 깊이는 $221.85 \pm 43.68 \mu\text{m}$ 였다(Fig. 6).

고 찰

많은 연구에서 스마일수술은 라식 수술과 비교했을 때 굴절교정효과와 술 후 시력의 질에서 비슷하거나 더 좋은 효과를 보이고, 술 후 건조증은 덜 유발시킨다고 보고되었다.¹³⁻¹⁵ 그리고 스마일수술은 앞기질을 보존하기 때문에 이론적으로 라식에 비해 생체역학적으로 안전성이 높다고 알려져 있으나 아직 논란이 있다. Wu et al¹⁶과 Wang et al¹⁷의 연구에서 스마일수술과 라식 수술 전후 각막이력 현상(corneal hysteresis), 각막내성인자(corneal resistance factor) 등을 측정하여 비교하였는데 두 수술 후 모두 각막이 생체역학적으로 약해졌으나 스마일수술과 비교했을 때 라식 수술 후 약해짐의 정도가 더 심했다고 보고한 반면, Pedersen et al¹⁸, Sefat et al¹⁹의 연구에서는 스마일수술과 라식 수술 후 각막의 약해짐의 정도가 비슷하였다고 보고하였다. 실제로 스마일수술 후 각막확장증 발생이 수차례 보고되었는데, 대부분 수술 전 검사에서 불완전원추 각막처럼 각막형태검사상 이상이 있는 경우였으나,^{8,9} 술 전 각막형태검사상 정상인 경우도 있었다.²⁰

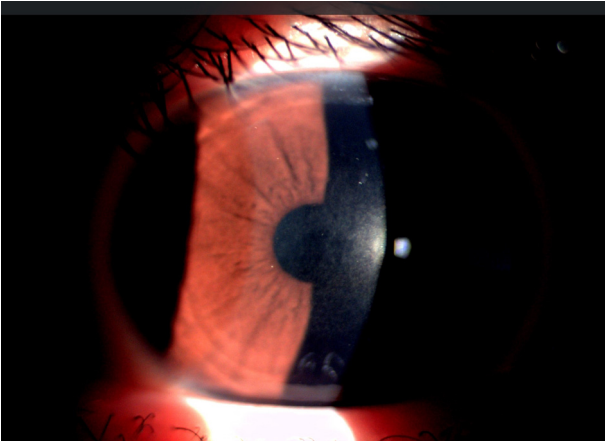


Figure 5. Anterior segment photograph of the patient who has Grade 0.5 corneal haze after SMILE Xtra. The cornea has faint haziness at center, but the patient does not complain any clinical symptoms. SMILE = small incision lenticule extraction.

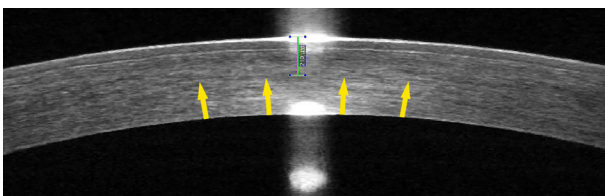


Figure 6. Anterior segment optical coherence tomography 6 months postoperatively. Hyper-reflection line is seen faintly (arrows). The depth of demarcation line was 210 μ m (green line).

각막 콜라겐 교차결합술은 라식 또는 PRK 수술과 함께 시행되었을 때 각막확장증을 예방하고, 굴절력과 각막형태검사상 안정성에도 도움이 된다는 여러 연구에서 보고되었고, 최근까지 널리 사용되고 있다.^{5,6,21,22} 그러나 정상안을 대상으로 각막 콜라겐 교차결합술과 스마일수술의 병합수술에 대한 보고는 Ganesh and Brar¹⁰와 Ng et al²³의 연구 두 편 밖에 없고, 국내에는 아직 이에 대한 연구는 없었다. 스마일수술 후에 각막확장증에 대한 위험인자 분석이 아직까지는 존재하지 않기 때문에 본 연구에서는 Randleman et al¹¹이 제시한 라식 수술 후 각막확장증 위험인자 점수체계를 사용하였다. 스마일수술만 시행 받은 대조군에서도 6.7%가 고위험군, 20%가 중등도위험군에 속하였는데, 나이가 18세에서 21세 사이인 경우 3점으로 나이만으로 중등도위험군에 속하였기 때문으로 생각된다. 그리고 대조군은 3점 이상의 위험인자가 없을 때 스마일수술을 시행한 환자 중 임의 추출방식으로 선정하여서 조사하였기 때문에 술 전 두 군 간의 비교에서 구면렌즈대응치, 각막두께, 술 후 예상 잔여각막두께 등에서 유의한 차이를 보였고, 절삭량을 줄여서 하기 위한 노력으로 수술시 광학부 직경 역시 두 군 간에 유의한 차이를 보였다.

이 같은 술 전 두 군 간의 차이에도 불구하고 수술 후 6개월까지 경과관찰 중 나안시력과 최대교정시력에는 유의한 차이를 보이지 않았고(Table 2), 6개월째 효율성지수가 대조군에서 유의하게 높은 것 외에는 3개월과 6개월째 안전성지수 및 3개월째 효율성지수에는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3). 6개월째 효율성지수에서 유의한 차이를 보인 것은 구면렌즈대응치가 술 후 3개월 때까지 두 군 간에 차이를 보이지 않다가 6개월째에 엑스트라스마일군에서 -0.16 ± 0.15 D, 대조군에서 -0.06 ± 0.15 D로 유의하게 엑스트라스마일군에서 높아졌기 때문이라 생각된다(Fig. 3). Wu et al²⁴은 고도근시와 경도 및 중등도 근시를 대상으로 스마일수술을 하여서 두 군의 임상양상을 비교하였는데, 수술 초기에는 두 군의 구면렌즈대응치에서 차이를 보이지 않다가 경도 및 중등도 근시군에서는 수술 후 1년의 경과관찰 동안 변화가 없는 반면, 고도근시군에서 시간이 지남에 따라 근시퇴행이 생겨서 1년 후에는 두 군 간에 유의한 차이를 보였다고 보고하였다. 본 연구에서 역시 엑스트라스마일군에서 대조군에 비해 술 전 구면렌즈대응치가 높았고, 이 때문에 술 후 근시퇴행이 나타나서 6개월째 구면렌즈대응치가 두 군 간에 유의한 차이를 보였다고 생각된다. 물론 두 군 간의 수술 방법 차이인 각막 콜라겐 교차결합술이 근시퇴행에 영향을 미쳤을 가능성도 있기 때문에 추후에 이에 대한 연구가 필요하리라 사료된다.

본 연구에서 각막 콜라겐 교차결합술 때 사용한 에너지는 1.8 J/cm^2 (30 mW/cm^2 로 60초 동안 노출)였다. 사실 라식 수술과 병합해서 시행되는 각막 콜라겐 교차결합술도 아직까지 표준화된 에너지는 없어서 $1.35\text{-}5.4 \text{ J/cm}^2$ 로 다양하게 보고되고 있고,^{21,22,25,26} 스마일수술과 병합되어 시행될 때 역시 Ganesh and Brar¹⁰의 연구에서 3.4 J/cm^2 , Ng et al²³의 연구에서 0.8 J/cm^2 로 차이를 보였다. 예방적 각막 콜라겐 교차결합술은 라식 수술 후 시행될 때 각막 절편을 젖히고 각막기질부위에 시행되는 반면에 스마일 수술 후 시행될 때는 각막실질조각 제거 후 각막실질주머니 속으로 리보플라빈을 주사해서 시행되기 때문에 각막실질주머니의 윗기질과 아랫기질에 영향을 미쳐서 이론적으로 라식 수술 후 시행될 때 보다 효과가 더 좋으리라 생각되고, 상대적으로 적은 에너지로도 충분하리라 생각되나 Ganesh and Brar¹⁰의 연구는 1년, Ng et al²³의 연구는 6개월 경과관찰 결과를 보고하였기 때문에 더욱 장기적인 관찰과 알맞은 에너지에 대한 연구가 필요하겠다.

각막 콜라겐 교차결합술 후 각막혼탁은 여러 연구에서 보고되었고, 심지어 임상적으로 유의하지 않은 각막혼탁은 매우 흔하기 때문에 시술 후 나타나는 정상적인 반응이라고 기술되기도 한다.²⁷ Greenstein et al²⁸은 각막 콜라겐 교차결합술 후 각막혼탁은 1개월째 가장 심하고 3개월까지 유지되다가 6개월-1년까지 줄어드는 경향을 보인다고 보고하였다. 그러나 Koppen et al²⁹은 원추각막환자에서 각막 콜라겐 교차결합술 후 1년까지 임상적으로 유의미한 각막혼탁이 9%에서 발생하였다고 보고하였다. 본 연구에는 Grade 0.5의 각막혼탁이 13.3%, Grade 1의 각막혼탁이 6.7%로 총 20%에서 각막혼탁이 발생하였다. 수치로 보면 많아 보이나 Grade 0.5의 각막혼탁을 보였던 모든 경우에서 나안시력이 20/20 이상을 보였고, 환자도 불편감을 호소하지 않아서 임상적으로 유의하지 않았다. 그러나 Grade 1의 각막혼탁을 보인 경우 2안은 한 명의 환자 양안에서 발생하였는데 나안시력이 20/20이었으나 6개월째까지 흐리게 보이는 증상을 호소하였다. 이같이 대부분의 각막혼탁은 임상적으로 유의하지는 않았으나 최대 교정시력의 1줄 이상의 저하가 대조군에서 13.3%에서 나타난 반면 엑스트라스마일군에서 26.7%에서 발생한 이유일 것이라 생각된다. Ganesh and Brar¹⁰, Ng et al²³의 연구 모두에서 각막혼탁이 발생하지 않았다고 보고하였는데, Ganesh and Brar¹⁰의 연구는 1년 동안 경과관찰해서 본 연구보다 6개월이 길었고, Ng et al²³의 연구는 에너지를 0.8 J/cm^2 로 본 연구보다 상대적으로 에너지가 적었기 때문에 생각되며, 실제로 논문에서 저자들은 연구를 시작하기 전 1.07 J/cm^2 의 에너지를 사용하였는데 10%에서 각막혼

탁이 발생하여서 에너지를 0.8 J/cm^2 로 줄였다고 보고하였다. 그리고 각막혼탁의 정도를 세극등현미경을 이용하여 주관적으로 평가하였기 때문에 차이가 있을 수도 있으리라 생각된다.

본 연구에서 술 후 6개월째 엑스트라스마일군을 대상으로 전안부 빛간섭촬영기로 측정한 경계선의 깊이는 $221.85 \pm 43.68 \mu\text{m}$ 였다. 이는 Kymionis et al³⁰의 연구에서 각막콜라겐 교차결합술을 3 mW/cm^2 의 강도로 30분간 노출, 9 mW/cm^2 의 강도로 10분간 노출의 두 가지 방식으로 시행한 후 경계선의 깊이가 $350.78 \pm 49.34 \mu\text{m}$, $288.46 \pm 42.37 \mu\text{m}$ 가 나온 것을 보았을 때 상대적으로 깊이가 얇은 것을 알 수 있다. Kymionis et al³⁰의 연구에서 각막콜라겐 교차결합술 시 사용한 에너지가 5.4 J/cm^2 로 본 연구의 1.8 J/cm^2 에 비해 높았기 때문으로 생각되나, 수술 방식에서도 Kymionis et al³⁰은 각막상피를 제거한 후 기질 위에 리보플라빈을 도포한 후 각막콜라겐 교차결합술을 시행한 반면, 본 연구에서는 각막실질주머니 속으로 리보플라빈을 주사해서 각막콜라겐 교차결합술을 시행한 차이가 있었기 때문에 수술 방식에 따른 경계성의 깊이에 대해 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다.

각막 고위수차는 일반적으로 각막굴절교정 수술 후 흔하게 증가하는 것으로 알려져 있으며, 최근 스마일수술 후 고위수차에 대한 많은 보고가 있었다. Shah et al⁷은 스마일수술 후 총 고위수차, 코마수차, 구면수차에서 증가하였다고 보고하였고, Ağca et al³¹은 총 고위수차, 코마수차, 구면수차, 세조각수차에서 증가하였다고 보고하였다. 본 연구에서는 술 후 각막 고위수차 검사는 술 전과 비교하였을 때 총 각막 고위수차는 엑스트라스마일군에서 유의하게 증가하였고, 수평코마수차와 구면수차는 두 군 모두에서 유의하게 증가하였다. Jin et al³²은 고도근시와 정도 및 중등도 근시를 나누어서 스마일수술 후 고위수차의 변화를 비교분석 하였는데 수술 후 3개월째 구면수차가 두 군 간에 유의한 차이를 보여서 굴절교정량과 구면수차의 증가는 연관이 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 술 후 6개월째 총 각막 고위수차와 구면수차에서 두 군 간 유의한 차이를 보였다. 본 연구에서는 두 군 간 굴절교정량 뿐만 아니라 각막두께, 잔여각막두께, 광학부직경, 그리고 술 후 각막혼탁 등 여러 차이가 존재하였기 때문에 단순히 기존 연구와 일치하는 결과라고 말하기 어려운 점이 있으나, 전반적으로 기존 연구들과 비슷한 양상으로 각막 고위수차가 증가하는 양상을 보였고 두 군 간 차이도 보였다고 할 수 있겠다. 추후에 술 전 및 술 후 두 군 간 차이를 없게 한 뒤 각막 콜라겐 교차결합술이 스마일수술과 병합하여 진행할 때 각막 고위수차에 미치는 영향에 대한

연구가 필요하리라 사료된다.

본 연구의 한계점으로는 첫 번째 각막확장증의 위험인자를 가지고 있을 때 각막 콜라겐 교차결합술을 추가로 시행하였기 때문에 술 전 굴절이상, 목표교정량, 광학부직경 등이 두 군 간에 유의한 차이를 보였던 점, 두 번째 6개월이라는 다소 짧은 경과관찰 기간, 그리고 세 번째 각막의 강도를 직접적으로 측정하지 않았다는 점이 있겠다.

결론적으로 엑스트라스마일수술은 스마일수술을 단독으로 시행했을 때와 비교하여서 만족할 만한 임상결과를 얻을 수 있었다. 하지만 술 후 각막흔탁이 나타날 수 있고, 각막의 고위수차가 상대적으로 많이 증가할 수 있기 때문에 술 전에 환자에게 이에 대한 설명이 있어야 하겠고, 술 후에도 이에 주의해서 경과관찰을 시행해야 하겠다.

REFERENCES

- Binder PS. Ectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:2419-29.
- Alió JL, Muftuoglu O, Ortiz D, et al. Ten-year follow-up of laser in situ keratomileusis for high myopia. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:55-64.
- 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.
- 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.
- Kanellopoulos AJ, Binder PS. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK: a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea* 2007;26:891-5.
- Kanellopoulos AJ, Pamel GJ. Review of current indications for combined very high fluence collagen cross-linking and laser in situ keratomileusis surgery. *Indian J Ophthalmol* 2013;61:430-2.
- Shah R, Shah S, Sengupta S. Results of small incision lenticule extraction: All-in-one femtosecond laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:127-37.
- Wang Y, Cui C, Li Z, et al. Corneal ectasia 6.5 months after small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41:1100-6.
- Mattila JS, Holopainen JM. Bilateral ectasia after femtosecond laser-assisted small incision lenticule extraction (SMILE). *J Refract Surg* 2016;32:497-500.
- Ganesh S, Brar S. Clinical outcomes of small incision lenticule extraction with accelerated cross-linking (ReLEx SMILE Xtra) in patients with thin corneas and borderline topography. *J Ophthalmol* 2015;2015:263412.
- Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, Stulting RD. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. *Ophthalmology* 2008;115:37-50.
- Nakamura K, Kurosaka D, Bissen-Miyajima H, Tsubota K. Intact corneal epithelium is essential for the prevention of stromal haze after laser assisted in situ keratomileusis. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:209-13.
- Kobashi H, Kamiya K, Igarashi A, et al. Two-years results of small-incision lenticule extraction and wavefront-guided laser in situ keratomileusis for myopia. *Acta Ophthalmol* 2017 Jun 20. doi: 10.1111/aos.13470. [Epub ahead of print]
- Cai WT, Liu QY, Ren CD, et al. Dry eye and corneal sensitivity after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2017;10:632-8.
- Jin Y, Wang Y, Xu L, et al. Comparison of the optical quality between small incision lenticule extraction and femtosecond laser LASIK. *J Ophthalmol* 2016;2016:2507973.
- Wu D, Wang Y, Zhang L, et al. Corneal biomechanical effects: small-incision lenticule extraction versus femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2014;40:954-62.
- Wang D, Liu M, Chen Y, et al. Differences in the corneal biomechanical changes after SMILE and LASIK. *J Refract Surg* 2014;30:702-7.
- Pedersen IB, Bak-Nielsen S, Vestergaard AH, et al. Corneal biomechanical properties after LASIK, ReLEx flex, and ReLEx smile by Scheimpflug-based dynamic tonometry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:1329-35.
- Sefat SM, Wiltfang R, Bechmann M, et al. Evaluation of changes in human corneas after femtosecond laser-assisted LASIK and small-incision lenticule extraction (SMILE) using non-contact tonometry and ultra-high-speed camera (Corvis ST). *Curr Eye Res* 2016;41:917-22.
- Sachdev G, Sachdev MS, Sachdev R, Gupta H. Unilateral corneal ectasia following small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg* 2015;41:2014-8.
- Tomita M, Yoshida Y, Yamamoto Y, et al. In vivo confocal laser microscopy of morphologic changes after simultaneous LASIK and accelerated collagen crosslinking for myopia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2014;40:981-90.
- Kanellopoulos AJ, Asimellis G, Karabatsas C. Comparison of prophylactic higher fluence corneal cross-linking to control, in myopic LASIK, one year results. *Clin Ophthalmol* 2014;8:2373-81.
- Ng AL, Chan TC, Cheng GP, et al. Comparison of the early clinical outcomes between combined small-incision lenticule extraction and collagen cross-linking versus SMILE for myopia. *J Ophthalmol* 2016;2016:2672980.
- Wu W, Wang Y, Zhang H, et al. One-year visual outcome of small incision lenticule extraction (SMILE) surgery in high myopic eyes: retrospective cohort study. *BMJ Open* 2016;6:e010993.
- Celik HU, Alagöz N, Yildirim Y, et al. Accelerated corneal cross-linking concurrent with laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:1424-31.
- Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Epithelial remodeling after femtosecond laser-assisted high myopic LASIK: comparison of stand-alone with LASIK combined with prophylactic high-fluence cross-linking. *Cornea* 2014;33:463-9.
- Alhayek A, Lu PR. Corneal collagen crosslinking in keratoconus and other eye disease. *Int J Ophthalmol* 2015;8:407-18.
- Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, Hersh PS. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:2105-14.

- 29) Koppen C, Vryghem JC, Gobin L, Tassignon MJ. Keratitis and corneal scarring after UVA/riboflavin cross-linking for keratoconus. J Refract Surg 2009;25:S819-23.
- 30) Kymionis GD, Tsoulfaras KI, Grentzelos MA, et al. Corneal stroma demarcation line after standard and high-intensity collagen crosslinking determined with anterior segment optical coherence tomography. J Cataract Refract Surg 2014;40:736-40.
- 31) Ağca A, Demirok A, Cankaya KI, et al. Comparison of visual acuity and higher-order aberrations after femtosecond lenticule extraction and small-incision lenticule extraction. Cont Lens Anterior Eye 2014;37:292-6.
- 32) Jin HY, Wan T, Wu F, Yao K. Comparison of visual results and higher-order aberrations after small incision lenticule extraction (SMILE): high myopia vs. mild to moderate myopia. BMC Ophthalmol 2017;17:118.

= 국문초록 =

각막 콜라겐 교차결합술, 스마일수술 병합수술과 단독 스마일수술의 초기 임상성적 비교

목적: 각막 콜라겐 교차결합술과 스마일수술을 동시에 시행 받은(엑스트라스마일수술) 환자와 스마일수술을 단독으로 시행 받은 환자의 임상결과를 비교해 보고자 하였다.

대상과 방법: 엑스트라스마일수술을 시행 받고 6개월 이상 경과관찰이 가능하였던 환자 15명 30안과 같은 기간 동안 스마일수술만을 시행 받은 환자 중 6개월 이상 경과관찰이 가능하였던 환자 중 임의 추출방식으로 15명 30안을 대조군으로 선정하여서 후향적으로 연구하였는데, 나안시력, 최대교정시력, 효율성지수, 안전성지수, 각막 고위수차 등을 비교하였다.

결과: 술 전 두 군은 구면렌즈대응치, 중심부 각막두께, 예상 잔여각막두께, 수술 시 광학부 직경에서 차이를 보였으나($p < 0.001$), 술 후 6개월의 경과관찰 기간 동안 나안시력과 최대교정시력은 두 군 간 차이를 보이지 않았다. 효율성지수는 엑스트라스마일군에서 술 후 6개월에 0.97 ± 0.16 , 대조군에서 1.05 ± 0.17 로 두 군 간 유의한 차이를 보였고($p = 0.044$), 안전성지수는 경과관찰 기간 동안 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다. 각막 총 고위수차의 root mean square 값이 엑스트라스마일군에서 2.59 ± 0.56 , 대조군에서 2.02 ± 0.41 로 유의한 차이를 보였고($p < 0.001$), 그리고 술 전후를 비교하였을 때 두 군 모두에서 구면수차와 수평코마수차가 유의하게 증가하였다. 엑스트라스마일군에서 술 후 6개월째 20%에서 각막혼탁이 관찰되었고, 각막확장증은 두 군 모두에서 나타나지 않았다.

결론: 엑스트라스마일수술은 스마일 단독 수술과 비교해서 만족할 만한 초기 임상성적을 보였고, 술 전 각막두께가 얇거나 교정량이 많은 경우 고려할 수 있는 수술적 치료이다. 그러나 술 후 발생할 수 있는 각막혼탁에 대해서 유의해야 한다.

〈대한안과학회지 2017;58(10):1122-1130〉
