펄토초라식수술 후 미만층판각막염과 동반하여 발생한 중심독성각막병증

Central Toxic Keratopathy after Femtosecond Laser *in-situ* Keratomileusis

박세영 · 곽주영 · 최진석 · 박규홍 · 정성근 · 현 주

Se Young Park, MD, Joo Young Kwag, MD, Jin Seok Choi, MD, PhD, Kyu Hong Pak, MD,
Sung Kun Chung, MD, PhD, Joo Hyun, MD

새빛안과병원

Saevit Eye Hospital, Goyang, Korea

Purpose: To report a case of central toxic keratopathy after femtosecond laser *in-situ* keratomileusis (LASIK).

Case summary: A 26-year-old male developed diffuse lamellar keratitis bilaterally on day 2 after femtosecond LASIK. He was applying topical steroid frequently, while also using topical antibiotics. On day 6 after LASIK, slit-lamp biomicroscopy showed a thick central corneal opacity on the right eye so a flap irrigation was performed. He was then treated with systemic methylprednisolone. A corneal epithelial crack and stromal striae were noted by slit-lamp biomicroscopy on postoperative day 10. Four weeks after LASIK, the refractive error was +4.25 Dsph = -1.25 Dcyl Axis 80°. He was treated with topical steroid, topical antibiotics, and oral doxycycline until eight weeks after LASIK. Eight weeks after LASIK, the patient was observed without treatment. The central corneal thickness recovered from 488 µm at eight weeks to 540 µm, and the refractive error was +1.25 Dsph = -0.75 Dcyl Axis 85° at postoperative 72 weeks. The central corneal opacity also recovered.

Conclusions: Because femtosecond LASIK may result in a combination of diffuse lamellar keratitis and central toxic keratopathy, the clinical characteristics and natural course of both diseases should be understood and timely treatment should be available. J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(6):680-684

Keywords: Central toxic keratopathy, Diffuse lamellar keratitis, Laser in situ keratomileusis

라식수술(laser *in-situ* keratomileusis, LASIK)은 보편적으로 시행되고 있는 굴절교정수술로, 최근에는 각막절편을 펄토초레이저(femtosecond laser)를 이용하여 만드는 펄토초라식이 효과적으로 굴절교정을 할 수 있는 안전한 방법으로 받아들여지고 있다.¹ 라식수술 후에 드물게 발생하는

합병증인 미만층판각막염(diffuse lamellar keratitis)은 사하 라모래증후군으로도 알려져 있으며, 각막절편과 각막기질 사이의 경계면에 미만성 또는 다초점으로 발생하는 무균염 증질환이다. 미만층판각막염보다 더 드물게 발생한다고 알려진 중심독성각막병증은 굴절교정수술 후 각막절편을 제외한 각막기질의 비염증중심혼탁, 각막기질소실, 시력저하를 동반한 원시 이행을 특징으로 하는 질환으로 유병률은 0.0076-0.016%이다.^{2,3}

중심독성각막병증은 라식수술이나 굴절교정레이저각막절제술(photorefractive keratectomy) 후 3일에서 9일째에 발생할 수 있으며, 전형적인 중심독성각막병증의 소견은 발병 후 2-18개월 사이에 소실된다고 알려져 있다.⁴ 중심독성각막병증은 미만층판각막염과 밀접한 연관이 있지만 두 질환

■ Received: 2019. 9. 30. ■ Revised: 2019. 11. 18.

■ Accepted: 2020. 5. 19.

■ Address reprint requests to Joo Hyun, MD

Saevit Eye Hospital, #1065 Jungang-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10447, Korea

Tel: 82-31-900-7700, Fax: 82-31-900-7777

E-mail: jjulujjulu@hanmail.net

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

© 2020 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.

환은 치료가 다르기 때문에 구별해야 한다. 중심독성각막병증은 경과 관찰이 우선이나 미만층판각막염과 관련하여 중심독성각막병증이 발생한 경우에는 스테로이드 점안액을 사용해야 하며, 각막혼탁이 사라진 후에 남은 각막선조나 굴절이상을 치료하는 것으로 알려져 있다.⁵

국내에서는 Cho et al⁶이 라섹수술 후 발생한 중심독성각막병증을 최초로 보고한 바 있다. 하지만 펌토초레이저를 이용한 라식수술 이후 미만층판각막염과 동반하여 발생한 중심독성각막병증은 아직 보고된 바가 없기에 저자들이 경험한 1예를 보고하고자 한다.

증례보고

26세 남자 환자가 굴절교정수술을 위하여 본원을 내원하였다. 특이 과거력은 없었으며, 내원 당시 양안 나안시력은 0.3이었고, 공기 안압계로 측정한 양안 안압은 13 mmHg이었다. 최대교정시력은 양안 각각 1.0이었고, 굴절이상은 현성굴절검사상 우안 -1.25 Dsph=-0.25 Dcyl axis 170°, 좌안 -1.50 Dsph였으며, 조절마비굴절검사상 우안 -1.25 Dsph=-0.50 Dcyl axis 164°, 좌안 -1.50 Dsph=-0.25 Dcyl axis 163°였다. 수술 전 시행한 주사세극등방식 각막형태검사(Orbscan II, Orbtec Inc., Salt Lake City, UT, USA)에서 중심각막두께는 우안 591 μ m, 좌안 601 μ m였고, 양안 직단시 소견을 보였다. 수술 전 초음파각막두께측정계로 측정한 중심각막두께는 양안 모두 560 μ m였다.

환자의 각막을 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA)를 사용하여 점안마취 후 펌토초레이저(VisuMax[®], Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany)를 이용하여 직경 8.2 mm로 각막을 절개하였다. 경첩은 양안 모두 비측에 위치했으며 절편은 110 μ m 두께로 만들었다. 그 후 엑시머레이저 EX500 (Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 이용하여 양안 각막기질을 절삭하였다. 수술

후 Ofloxacin (Tarivid[®], Santen Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan)과 Fluorometholone (Flumetholone[®], Santen Pharmaceutical Co., Ltd.)를 하루 4회 사용하도록 처방했다.

수술 후 2일째 환자는 시력저하를 호소하였고, 나안시력은 양안 각각 1.0이었으나 양안 모두 각막 절편 사이층에 주변부부터 중심부까지 전반적으로 균일하게 모래가 흩뿌려진 듯한 양상의 염증세포 침윤을 보였다. 이에 미만층판각막염 진단 후 Fluorometholone 대신 Loteprednol etabonate (Lotemax[®], Bausch & Lomb, Bridgewater, NJ, USA)를 4시간마다 점안하도록 지시하였다. 수술 후 6일째 좌안의 미만층판각막염은 호전되었으나 우안은 절편 사이층의 염증세포 침윤이 진행되는 소견을 보여(Fig. 1A) 텍사메타손을 희석한 평형용액을 이용하여 절편세척을 시행하고, 1% prednisolone acetate (Predforte[®], Allergan, Inc., Irvine, CA, USA)을 하루 4회 점안하도록 하였으며, 경구 스테로이드 30 mg을 처방하였다. 수술 10일째 환자는 이물감이나 통증 등의 증상 없이 내원하였고, 세극등현미경검사상 우안 주변부 각막 및 각막절편을 포함한 사이면의 침윤은 호전되고 있었으나, 절편 아래 중심 각막기질의 혼탁과 선조가 진행되는 것이 관찰되었다(Fig. 1B). 수술 후 4주째 우안 중심부의 혼탁 및 선조는 남아 있었고, 나안시력은 0.1, 최대교정시력은 0.15였으며, 현성굴절검사상 굴절이상은 +4.25 Dsph = -1.25 Dcyl Axis 80°로 원시 이행 소견을 보였다. 수술 후 8주까지 스테로이드 경구약과 점안약을 점진적으로 줄였고, 독시사이클린 50 mg을 하루 2회 8주간 처방하였다. 수술 후 8주째 실시한 세극등현미경검사상 각막절편의 염증 소견은 완전히 소실되었고 절편 아래 각막기질에 타원형의 각막혼탁이 선조와 함께 유지되었다. 각막형태검사상 각막중심부의 평균 각막곡률은 37.6디옵터(diopters, D)로 편평해져 있었고, 우안의 중심각막두께는 488 μ m로 예상 두께보다 얇아져 있었다(Fig. 2A). 이후 안약을 사용하지 않고 경과 관찰하였으며, 수술 후 20주째 중심부 혼탁은

Figure 1. Anterior segment photographs of the right eye. (A) Central corneal haziness and epithelial loosening were shown at day 6 after laser *in-situ* keratomileusis (LASIK). (B) Dense central corneal opacity and corneal stromal striae were appeared at day 10 after LASIK. (C) Central corneal opacity was resolved in 72 weeks after LASIK.

이전보다는 벌어지는 양상으로 각막곡률은 38.3D, 중심각막 두께는 518 μm 였다(Fig. 2B). 샤임플러그(Wavelight Oculyzer II®, Alcon) 사진에서는 각막 중심부 절편 아래에 밝게 과반 사되는 병변이 보였다(Fig. 3). 수술 후 72주째 세극등현미경검사상 우안의 중심부 혼탁은 현저히 줄어들었으며(Fig. 1C), 최대교정시력은 0.8, 굴절이상은 +1.25 Dsph = -0.75 Dcyl Axis 85°였다. 또한 각막형태검사상 각막곡률은 38.4D로 각막의 편평도가 이전에 비해 일부 호전되었고, 중심각막두께 역시 540 μm 로 호전되었으며(Fig. 2C), 초음파로 측정한 중심각막두께도 530 μm 로 비슷한 소견이었다. 본 연구는 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의 후 진행되었다(IRB 승인 번호: 201909-003-01).

Figure 2. Sagittal curvature maps and corneal thickness maps of topography in right eye. (A) At 8 weeks after laser *in-situ* keratomileusis (LASIK), 3.0 mm zone keratometric power (K) was 37.6 diopter and central corneal thickness was 488 μm . (B) At 20 weeks after LASIK, 3.0 mm zone K was 38.3 diopters and central corneal thickness was 518 μm . (C) At 72 weeks after LASIK, 3.0 mm zone K was 38.4 diopters and central corneal thickness was 540 μm . Flattening and thinning of central cornea were improved by 72 weeks.

고찰

라식수술 후에 발생하는 합병증은 각막주름, 각막상피내생, 각막확장증, 미만충판각막염 등이 있으며, 그중 미만충판각막염은 정도에 따라 총 4단계로 분류한다. 일반적으로 미만충판각막염은 각막기질의 선조나 굴절이상을 유발하지 않고 스테로이드 안약 치료로 호전되지만, 심한 4단계의 경우 환자가 통증이나 이물감을 호소하며, 각막기질의 용해와 혼탁을 유발하여 영구적인 시력저하를 일으킨다. 미만충판각막염 4단계는 유병률이 0.02%로 매우 드물고 중심독성각막병증과 비슷한 소견이 있어 예전에는 중심독성각막병증이 미만충판각막염의 중증 단계로 생각되기도 했다.⁷ 그러나 중심독성각막병증은 각막기질을 침범하는 비염증성혼탁과 각막두께의 감소가 특징으로 일반적으로 통증이 없고, 급성으로 발병한다. 또한 스테로이드 치료는 중심독성각막병증을 악화시킬 수 있으므로 스테로이드 치료를 해야 하는 미만충판각막염과는 감별이 필요하다.

두 질환은 독립적으로 발생하기도 하지만 미만충판각막염이 선행한 뒤 중심독성각막병증이 발생하는 경우도 있다. 중심독성각막병증이라는 용어를 최초로 사용한 Sonmez and Maloney⁵는 굴절교정수술을 받은 14명 23안에서 중심독성각막병증이 발생했으며, 그중 4안은 굴절교정레이저각막절제술, 19안은 라식수술을 받았고 라식을 받은 19안 중 18안에서 미만충판각막염이 선행했음을 보고했다. Jutley et al⁸은 펄스초레이저를 이용한 라식수술 후 9명 15안에서 중심독성각막병증이 발생했으며, 이 중 12안에서 미만충판각막염이 선행했다고 보고했다.

기존의 여러 연구에 의하면 마이봄선 분비물, 수술 장갑에서 묻어나온 파우더, 라식수술에 사용하는 표식펜 잉크의 독성, 펄스초레이저의 사용 등의 외적 요인들이 미만충판각막염의 원인으로 보고되어 있으며,^{2,9-11} 특히 Moshirfar et al¹¹에 따르면 라식수술에서 각막절편을 만드는 과정에서 미세각막절개도를 사용하였을 때보다 펄스초레이저를

Figure 3. Scheimpflug image of the right eye at 20 weeks after laser *in-situ* keratomileusis. Hyperreflective lesions (white arrows) in central cornea was shown under the flap.

사용하였을 때 미만충판각막염이 더 많이 발생했다고 보고한 바 있다. 미만충판각막염은 중심독성각막병증에 선행하는 경우가 있기 때문에 두 질환의 원인이 다르다고 단정지을 수는 없다. Sonmez and Maloney⁵는 중심독성각막병증이 각막세포의 자멸사와 연관이 있을 것이라는 가정을 하고 그로 인해 각막중심부의 부피가 줄어들면서 원시 이행이 일어난다고 생각했다. 그리고 굴절교정수술 시에 레이저가 집중적으로 조사된 각막중심부에 항상 혼탁이 생기기 때문에 레이저의 광활성화로 인한 독성 반응이 중심독성각막병증의 원인이라고 주장했다.

Hoffman et al¹²에 따르면 미만충판각막염은 스테로이드 점안약과 항생제 점안약으로 치료하는 것이 일반적이며, 진행된 경우의 치료는 아직 확립되지 않았다. 2-3단계 이상으로 진행된 경우에는 각막절편을 들어 스테로이드와 항생제가 섞인 평형용액으로 세척하는 치료를 해볼 수 있지만,¹³ 절편세척술은 기질 선조의 발생률을 높이고 조직 탈락의 위험이 있어 4단계의 심한 미만충판각막염은 세척술보다는 고용량의 점안 및 경구스테로이드 치료를 권유하기도 한다.¹² 또한 미만충판각막염이 악화될 때 경구 독시사이클린과 점안 10% sodium citrate를 이용하여 각막세포에서 분비되는 기질단백분해효소와 관계된 단백질분해효소의 활성을 억제해 염증을 줄이고 치유를 촉진하여 좋은 시력 결과를 얻었다는 보고도 있다.¹⁴ 중심독성각막병증은 절편 사이에 염증이 없는 것이 확인되면 스테로이드를 중단하고 경과 관찰을 해야 하며, 절편세척술이나 절편재위술 등의 수술적 치료는 단순 경과 관찰과 비교할 때 결과적으로 예후를 더 좋게 하지는 않았다는 보고가 있다.⁸ 또한 독시사이클린이 각막기질세포의 자멸사를 유발하는 interleukin 1과 종양괴사인자-알파의 발현을 감소시켜 중심독성각막병증에도 효과가 있을 수 있다는 주장도 있다.¹⁵

펌토초라식수술 후 각막절편 사이면에 미만혼탁이 발생하여 저자들은 미만충판각막염을 진단하고 스테로이드점안액을 사용하였다. 하지만 스테로이드점안액 사용 후에도 중심부 각막절편 사이면의 세포침윤이 악화되었기 때문에 미만충판각막염이 악화되었다고 판단하여 술 후 6일째 각막절편세척술을 시행하였고, 염증이 호전되는 것을 관찰하면서 경구 및 점안 스테로이드를 지속하였다. 술 후 10일째 각막절편 사이면의 염증은 호전되면서 중심부 기질의 혼탁 및 선조가 관찰되며, 각막기질의 두께가 얇아지고, 원시 이행의 소견이 보여 중심독성각막병증을 진단하였고, 염증이 소실되는 것을 확인하면서 스테로이드를 점진적으로 감량한 뒤 독시사이클린을 처방했다. 술 후 8주째 세극등현미경 검사상 각막절편의 염증이 없는 것을 확인한 뒤부터는 치료 없이 경과 관찰을 시행했고, 발병 후 72주에 이르기까지

원시 이행 정도의 호전과 각막중심두께의 회복을 보여 기존 해외 연구에서 보고한 중심독성각막병증의 경과와 비슷한 결과를 보였다.^{4,5}

저자들이 경험한 펌토초라식수술 후에 발생한 각막기질의 혼탁 및 선조, 중심각막두께의 감소, 그리고 원시 이행의 소견이 미만충판각막염의 진행에 따른 것인지 중심독성각막병증으로 인한 소견인지에 대해서는 명확하지는 않다. 그러나 중심혼탁이 수술 초기가 아닌 6일 이상 지나서 발견된 점과 이때 환자가 이물감이나 통증 등과 같은 심한 미만충판각막염의 증상을 호소하지 않았다는 점, 또한 절편세척술 이후 각막절편 사이면의 염증 침윤은 호전되었으나 기질 혼탁이 생겼고 이것이 스테로이드나 독시사이클린에는 별다른 반응을 보이지 않았다는 점, 72주에 이르는 기간 동안 천천히 점진적으로 중심각막두께, 원시 이행 정도 및 시력이 호전된 점으로 보아 중심독성각막병증에 부합하는 사례였다고 생각된다.

결론적으로 미만충판각막염은 굴절교정수술 후에 드물게 발생하는 질환이며, 이와 동반된 중심독성각막병증은 더욱 발생이 드물고, 아직 펌토초라식수술 후 중심독성각막병증의 발생 및 치료 후 경과를 보고한 국내 문헌이 없기 때문에 본 증례는 의의가 있다. 중심독성각막병증은 미만충판각막염이 동반하지 않는 이상 스테로이드 안약 점안이나 절편 세척 같은 수술 치료보다는 주의 깊은 경과 관찰을 필요로 하는 질환이다.^{4,5} 5일에서 8일 정도면 치료가 되는 미만충판각막염과는 달리 중심독성각막병증은 회복기간이 2개월에서 18개월로 다양하고 길기 때문에 의사는 정확한 진단과 더불어 회복기간이 오래 걸릴 수 있다는 병의 경과에 대한 지식이 필요하다. 또한 본 증례와 같이 펌토초라식수술 후에 미만충판각막염과 중심독성각막병증이 병합되어 발생하는 경우도 있으므로 두 질환의 임상양상 및 자연 경과를 숙지하고 시기에 따른 적절한 치료를 할 수 있어야 한다.

REFERENCES

- 1) Chiche A, Trinh L, Saada O, et al. Early recovery of quality of vision and optical performance after refractive surgery: small-incision lenticule extraction versus laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg 2018;44:1073-9.
- 2) Hadden OB, McGhee CN, Morris AT, et al. Outbreak of diffuse lamellar keratitis caused by marking-pen toxicity. J Cataract Refract Surg 2008;34:1121-4.
- 3) Alió JL, Azar DT. Management of complications in refractive surgery. Berlin: Springer-Verlag, 2008;169-74.
- 4) Moshirfar M, Hazin R, Khalifa YM. Central toxic keratopathy. Curr Opin Ophthalmol 2010;21:274-9.
- 5) Sonmez B, Maloney RK. Central toxic keratopathy: description of

- a syndrome in laser refractive surgery. Am J Ophthalmol 2007;143:420-7.
- 6) Cho NS, Park JH, Jin KH. Central toxic keratopathy after LASEK. J Korean Ophthalmol Soc 2010;51:769-73.
- 7) Lyle WA, Jin GJ. Central lamellar keratitis. J Cataract Refract Surg 2001;27:487-90.
- 8) Jutley G, Aiello F, Robaei D, Maurino V. Central toxic keratopathy after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg 2014;40:1985-93.
- 9) Hoffman RS, Fine IH, Packer M, et al. Surgical glove-associated diffuse lamellar keratitis. Cornea 2005;24:699-704.
- 10) Fogla R, Rao SK, Padmanabhan P. Diffuse lamellar keratitis: are meibomian secretions responsible? J Cataract Refract Surg 2001;27:493-5.
- 11) Moshirfar M, Gardiner JP, Schliesser JA, et al. Laser in situ keratomileusis flap complications using mechanical microkeratome versus femtosecond laser: retrospective comparison. J Cataract Refract Surg 2010;36:1925-33.
- 12) Hoffman RS, Fine IH, Packer M. Incidence and outcomes of LASIK with diffuse lamellar keratitis treated with topical and oral corticosteroids. J Cataract Refract Surg 2003;29:451-6.
- 13) Steinert RF, Sawami AU. Diffuse interface keratitis. Rev Ophthalmol 2001;8:46-52.
- 14) Jarade E, Slim E, Antoun J, Khzam RA. Treatment of grade IV diffuse lamellar keratitis with oral doxycycline and topical 10% sodium citrate. Can J Ophthalmol 2016;51:e178-84.
- 15) Xing D, Sun X, Li J, et al. Hypoxia preconditioning protects corneal stromal cells against induced apoptosis. Exp Eye Res 2006;82:780-7.

= 국문초록 =

페토초라식수술 후 미만층판각막염과 동반하여 발생한 중심독성각막병증

목적: 페토초라식수술 이후 발생한 중심독성각막병증 1예를 보고하고자 한다.

증례 요약: 26세 남자 환자가 페토초라식수술 후 2일째 미만층판각막염이 발생하였다. 스테로이드점안액을 사용하였으나 수술 후 6일째 우안의 미만층판각막염이 악화되어 절편 세척을 시행한 후 경구 스테로이드를 처방하였다. 수술 후 10일째 세극등현미경검사상 우안의 주변부 혼탁은 호전되었으나 중심부 혼탁과 기질선조가 관찰되었다. 수술 후 4주째에 시행한 우안 현성굴절검사상 +4.25 Dsph=-1.25 Dcyl Axis 80°로 원시 이행이 확인되었다. 수술 후 8주까지 항생제와 스테로이드점안액, 경구 독시사이클린을 처방했고, 미만층판각막염이 호전되고 혼탁만 남은 수술 8주 이후는 치료 없이 경과 관찰했다. 중심각막두께는 수술 후 8주째 488 μm에서 수술 후 72주째 540 μm로 회복되었으며, 우안 현성굴절검사상 +1.25 Dsph=-0.75 Dcyl Axis 85°였다. 각막중심부 혼탁도 호전되었다.

결론: 페토초라식수술 후에 미만층판각막염과 중심독성각막병증이 병합되어 발생하는 경우도 있으므로 두 질환의 임상양상을 숙지하고 시기에 따른 적절한 치료를 할 수 있어야 한다.

〈대한안과학회지 2020;61(6):680-684〉

박세영 / Se Young Park

새빛안과병원
Saevit Eye Hospital