난치성 지속각막상피결손에서 양막추출물 점안액의 임상효과

Effects of Amniotic Membrane Extract Eye Drops on Persistent Epithelial Defects of the Cornea

남정우 · 김종화 · 윤현정 · 윤경철

Jeoung Woo Nam, MD, Jonghwa Kim, MD, Hyeon Jeong Yoon, MD, Kyung Chul Yoon, MD, PhD

전남대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Purpose: To evaluate the clinical efficacy of amniotic membrane extract eye drops (AMEEDs) in patients with persistent epithelial defects (PEDs) of the cornea.

Methods: Sixteen patients with PEDs refractory to the conventional treatment were further treated with AMEEDs six times a day. Visual acuity, visual analog scale (VAS), esthesiometer score, and areas of the epithelial defects before and after 1 and 2 months of treatment were evaluated. After 2 months, AMEEDs were considered effective if all epithelial defects were healed, partially effective if the epithelial defects decreased in size compared with the baseline, and ineffective if the epithelial defects increased in size and required additional treatment.

Results: After 2 months of treatment with AMEEDs, there was a reduction in the area of epithelial defects ($5.2 \pm 3.1 \text{ mm}^2$ vs. $0.1 \pm 0.1 \text{ mm}^2$, respectively, $p = 0.01$), as well as a significant improvement in best-corrected visual acuity (0.8 ± 0.5 logarithm of minimal angle of resolution [LogMAR] vs. 0.6 ± 0.3 LogMAR, respectively, $p = 0.03$), and VAS scores (4.3 ± 1.0 vs. 2.8 ± 0.7 , respectively, $p = 0.04$) compared with the baseline values. Treatment with AMEEDs was effective in 13 (81.3%) patients and partially effective in three (18.8%) patients.

Conclusions: AMEEDs could stimulate epithelial wound healing and improve ocular symptoms in patients with refractory PED. Therefore, AMEEDs could be considered an effective treatment option for refractory PEDs.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(10):1340-1347

Keywords: Amniotic membrane, Amniotic membrane extract eye drops, Persistent epithelial defects of the cornea

지속각막상피결손은 각막상피의 전층 소실이 발생한 후, 잔여 각막상피세포 또는 각막윤부줄기세포에 의하여 각막의 재생피화가 일어나지 않아 정상적인 구조를 유지할 수 없을 때 나타난다. 각막의 재생피화를 저해하는 원인으로

는 눈물 속의 성장인자의 부족, 5번 뇌신경의 3차 신경에서 분비되는 *neuropeptide*의 부족 그리고 *cytokine*의 부족 등으로 알려져 있다.¹ 지속각막상피결손은 각막찰과상과 수술 등 각막에 발생하는 외상, 안구건조증, 노출각막염, 신경 영양각막염, 감염각막염 이후에 발생한 각막궤양 그리고 당뇨와 같은 전신질환 등으로 인하여 발생할 수 있다.² 지속각막상피결손은 플루오레신 염색으로 결손 부분이 염색 되고 주변으로 간유리 모양의 혼탁이 나타나며 시력저하를 유발한다. 만약 지속각막상피결손이 적절한 치료를 받지 못한다면, 이차 감염, 반흔형성 그리고 천공 등의 합병증이 발생하여 영구적인 시각장애를 일으킬 수 있다.³ 지속각막

■ Received: 2021. 4. 19.

■ Revised: 2021. 6. 30.

■ Accepted: 2021. 9. 27.

■ Address reprint requests to **Kyung Chul Yoon, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Chonnam National University Hospital, #42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea
Tel: 82-62-220-6753, Fax: 82-62-227-1642
E-mail: kcyoon@jnu.ac.kr

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

© 2021 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.

상피결손에서 다양한 비수술적 치료 방법과 수술적 치료 방법이 시행되고 있으며, 기존의 비수술적 치료 방법으로는 인공눈물, 고장성 안약, 혈청안약 그리고 치료용 콘택트 렌즈 등이 있다.^{4,8} 수술적 치료 방법으로는 죽은조직제거술 그리고 양막이식술이 시행되고 있다.⁹⁻¹¹ 위와 같은 다양한 치료 방법에도 불구하고 호전을 보이지 않는 난치성 지속 각막상피결손은 시력저하 및 삶의 질의 저하를 일으킨다.

양막은 태아막 중 가장 안쪽에 있는 막으로, 장벽 역할을 하는 두꺼운 콜라겐층과 4형 콜라겐 및 라미닌을 포함한 기저막 성분으로 구성되어 있으며, 이식을 하여도 거부반응이 없다는 특징을 가진다.¹² 그리고 양막은 상피세포의 이동과 증식, 분화를 촉진하고 기저상피세포의 부착을 용이하게 하며, 각종 성장인자 및 단백질 분해억제효소를 함유하고 있어, 각막표면질환에서 발생하는 세포의 죽음이나 고사를 억제하는 특징을 가진다.¹³ 양막의 이러한 특성을 이용한 양막이식술은 주로 봉합사를 이용하여 양막을 각막에 유착시키는데, 화상에 의한 각막손상, 스티븐스-존슨증 후군, 안구 유사천포창 등 심하게 손상된 안구표면질환의 치료 방법으로서 현재 임상적으로 널리 쓰이고 있다. Tseng¹⁴은 지속각막상피결손에서 양막이식술은 빠른 각막상피회복 및 안구표면염증을 감소시켜 효과적인 치료 방법으로 보고하였다.¹⁵⁻¹⁸

양막추출물 점안액은 양막을 이용하여 만든 점안액으로 양막과 같이 염증, 혈관 생성, 반흔형성을 억제하는 많은 성장인자의 농도가 높아 각막상피손상의 회복을 촉진하는 특징을 가진다.^{13,19,20} Liang et al²¹과 Sheha et al²²은 급성 각막화상으로 인한 지속각막상피결손 환자에서 양막추출물 점안액 치료로 안구염증을 줄이고 재생피화를 촉진하였다고 발표하였다. 이에 본 연구는 기존의 치료에 호전을 보이지 않는 난치성 지속각막상피결손 환자에서 양막추출물 점안액의 임상적 효과에 대하여 알아보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2019년 3월부터 2020년 3월까지 지속각막상피결손으로 진단받고 양막추출물 점안액을 사용한 성인 환자 16명 16안의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 양막추출물 점안액 사용 전 충분한 설명 및 동의서를 작성 후 치료를 시작하였으며, 헬싱키선언을 준수하고 Institutional Review Board (IRB) 위원회의 승인을 받아서 연구를 진행하였다(승인 번호: CNUH-2021-140).

지속각막상피결손은 인공눈물, 항생제안약, 치료용 콘택트렌즈와 같은 기존 비수술적 치료 방법으로 치료하여도 4주 이상 동안 호전이 없고 각막상피결손의 면적이 최소

2 mm² 이상인 경우로 정의하였으며, 침습적 시술 또는 수술적 치료를 시행 받거나, 자의적으로 양막추출물 점안액 사용을 중단한 경우, 2개월 이상 경과 관찰을 하지 못한 경우는 본 연구에서 제외되었다. 지속각막상피결손 환자들은 기존 치료로 무방부제 0.15% 히알루론산 나트륨(Hyaluni eye drops 0.15%®, Taejoon Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul, Korea) 하루에 6회 이상, 0.5% 레보플록사신(Cravit®, Santen Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan) 하루에 2-4회, 그리고 윤활용 연고(Duratears®, Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX, USA)를 취침 전 한번 도포하였고, 안구 표면에 염증이 있다면 5% 로테프레드놀(Lotemax®, Bausch & Lomb, New York, NY, USA)을 하루 2-3회 1주간 점안하였다. 치료에도 4주 이상 각막상피결손의 호전이 없는 경우 기존 안약에 더하여 양막추출물 점안액을 하루 6회 점안하였다.

양막추출물 점안액은 분리된 인간 양막을 페니실린과 스트렙토마이신을 포함한 생리식염수로 세척 후 메스를 이용하여 작은 조각들로 잘라 액체 질소에 넣어 동결 건조한 후 분쇄하여 무게(g)를 측정하여 2배의 부피(mL)의 증류수와 혼합한 뒤 초음파 분쇄기(UP200S-Heilescher, Teltow, Germany)로 균질화시켰고, 그 후 원심분리(4℃ 4,000 g에서 10분간)를 시행하여 상층액을 수집한 뒤 상층액을 다시 원심분리(4℃ 15,000 g에서 5분간)를 한 후 0.25 µm 필터(MILLEX GS, Millipore, Billerica, MA, USA)를 통과시켜 멸균하여 제조하였다.¹³ 양막추출물 점안액을 2주마다 제조하여 제공하였고, 환자들에게 냉장 보관하도록 지시하였다.

나이, 성별 그리고 과거력과 같은 환자들의 특징, 지속각막상피결손을 유발한 안과적 질환 그리고 처음 진단 시부터 양막추출물 점안액 사용까지 걸린 기간에 대하여 조사하였다. 양막추출물 점안액 치료 전, 치료 후 1개월째, 2개월째 최대교정시력, 안구통증점수, 각막지각점수, 각막상피결손 면적을 측정하였다. 최대교정시력은 logarithm of minimal angle of resolution (LogMAR)로 변환하였고, 안구통증점수는 visual analogue scale 점수(0-10점. 0점: 통증 없음, 10점: 아주 심한 참을 수 없는 최고의 통증)로 수치화하였다. 각막지각점수(esthesiometer)는 각막지각계(Cochet-Bonnet esthesiometer®, Luneau Ophthalmology, Chartres Cedex, France)를 이용하여 나일론 세사를 최대한으로 늘린 후 그 끝을 각막 중심부에 수직으로 접촉시키며 세사의 길이를 단계적으로 줄여가면서 피검자가 처음으로 감각을 느낄 때의 세사의 길이를 3회 반복 측정 후 평균값을 밀리미터로 측정하였다. 각막상피세포결손의 면적은 1% fluorescein 염색액 2 µL를 마이크로피펫으로 결막낭에 점적한 뒤 전안부 사진을 세극등현미경(Haag-Streit BQ900, Hagg-Streit AG, Köniz, Switzerland)에 부착된 10배율의 카메라(DC4, Topcon,

Table 1. Demographics of the patients with persistent epithelial defects of the cornea

Variable	Value
Age (years)	67.50 ± 12.41
Sex (male/female)	9/7 (56.3/43.8)
Laterality (right/left)	9/7 (56.3/43.8)
Systemic condition	
Hypertension	10 (62.5)
Diabetes mellitus	6 (37.5)
Ocular past history	
Herpes keratitis	6 (37.5)
Neurotrophic keratitis	8 (50.0)
Ocular GVHD	1 (6.3)
Limbal stem cell deficiency	1 (6.3)
Intervals between first visit and AMEED use (days)	120.2 ± 96.6
Visual acuity at first visit (LogMAR)	0.8 ± 0.5
Visual analogue scale score	4.3 ± 1.0
Esthesiometer score (mm)	7.6 ± 3.1
Area of corneal epithelial defects (mm ²)	5.2 ± 3.2

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%) unless otherwise indicated.

Ocular GVHD = ocular graft versus host disease; AMEED = amniotic membrane extract eye drops; LogMAR = logarithm of the minimum angle of resolution.

Tokyo, Japan)를 이용하여 촬영한 후 장축의 길이와 단축의 길이를 곱하여서 측정하였다.²³ 치료 결과는 양막추출물 점안액 사용 2개월째 상피결손이 완전히 회복되면 효과적, 사용 전과 비교하여 각막상피결손의 면적이 감소하였으나 남아있는 경우 부분 효과적, 각막상피결손의 면적의 변화가 없어 추가적인 치료가 필요한 경우 효과 없음으로 판정하였다.

통계적 분석은 SPSS Statistics for Windows, version 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였고 수치는 평균 ± 표준편차로 나타냈다. Wilcoxon signed-rank test는 치료 전후 변화를 비교하기 위하여 사용하였고, *p*-value가 0.05보다 작은 경우 통계적으로 유의하다고 가정하였다.

결 과

기존 치료에 반응하지 않은 난치성 지속각막상피결손 환자 16명 16안이 연구에 참여하였다. 참여한 환자들의 나이는 67.50 ± 12.41세였으며, 남성이 9명(56.3%), 여성이 7명(43.8%)이었다. 모든 환자에서 단안에 지속각막상피결손을

Figure 1. Best corrected visual acuity (A), visual analogue scale (VAS) score (B), esthesiometer score (C) and the area of the epithelial defects (D) before and after 1 and 2 months treated for persistent epithelial defects of the cornea with amniotic membrane extract eye drops. LogMAR = logarithm of minimum angle of resolution. *Significantly different between groups (*p* < 0.05, Wilcoxon-signed ranks test).

보였으며, 9안(56.3%)은 우안, 7안(43.8%)은 좌안이었다. 환자들의 전신질환으로 10명(62.5%)에서 고혈압, 6명(37.5%)에서 당뇨가 있었다. 지속각막상피결손을 유발한 질환은 헤르페스각막염 6안(37.5%), 신경영양각막염 8안(50.0%), 안구이식편대숙주병 1안(6.3%), 각막윤부세포결핍증 1안(6.3%)이었다. 지속각막상피결손으로 진단되고 120.2 ± 96.6일 후에 양막추출물 점안액 사용을 시작하였으며, 진단 시 최대 교정시력은 0.8 ± 0.5 LogMAR, 안구통증점수는 4.3 ± 1.0점, 각막지각점수는 7.6 ± 3.1 mm, 각막상피결손 면적은 5.2 ± 3.1 mm²였다(Table 1).

지속상피결손 환자에서 양막추출물 점안액 치료 전과 비교

하여 치료 후 최대교정시력은 1개월째 0.7 ± 0.3 LogMAR ($p=0.04$), 2개월째 0.6 ± 0.3 LogMAR ($p=0.03$)로 증가하였다(Fig. 1A). 안구통증점수는 1개월째 4.0 ± 0.8점($p=0.10$)으로 차이를 보이지 않았으나, 2개월째 2.8 ± 0.7점($p=0.04$)으로 감소하였다(Fig. 1B). 각막지각점수는 1개월째 8.0 ± 3.5 mm ($p=0.12$), 2개월째 9.8 ± 3.6 mm ($p=0.08$)로 차이가 없었다(Fig. 1C). 각막상피결손면적은 1개월째 1.16 ± 1.1 mm² ($p=0.03$), 2개월째 0.1 ± 0.1 mm² ($p=0.01$)로 감소하였다(Fig. 1D).

양막추출물안약은 13안(81.3%)에서 각막상피결손이 호전되어 효과적이었으며, 평균 치료 기간은 2.92 ± 1.81주였

Table 2. Clinical characteristics of the patients treated for PEDs with AMEED

Patient no.	Primary diseases	Age (years)	Sex	Use of steroid eye drops	Visual acuity (LogMAR)		VAS score		Esthesiometer score (mm)		Area of epithelial defects (mm ²)		Time of healing (weeks)	Outcomes
					Baseline	2 months	Baseline	2 months	Baseline	2 months	Baseline	2 months		
1	Herpetic keratitis	78	F	Yes	1.3	1.2	4	2	15	17	4.1	0	4	Healed
2	Herpetic keratitis	75	M	No	1.2	1.1	5	3	5	8	6.4	0	8	Healed
3	Herpetic keratitis	65	M	Yes	0.4	0.4	4	3	5	7	10.5	1.0	-	Partially healed
4	Herpetic keratitis	81	M	No	0.2	0.2	5	2	5	8	5.7	0	2	Healed
5	Herpetic keratitis	80	F	No	1.2	0.8	5	2	8	10	6.6	0	2	Healed
6	Herpetic keratitis	57	M	No	1.0	0.9	4	4	5	7	3.2	0	2	Healed
7	Neurotrophic keratitis	57	M	No	0.1	0.1	6	3	15	17	2.7	0	1	Healed
8	Neurotrophic keratitis	55	M	No	1.2	1.0	6	4	5	6	2.7	0	4	Healed
9	Neurotrophic keratitis	70	F	No	0.6	0.6	3	3	10	12	1.3	0	2	Healed
10	Neurotrophic keratitis	80	F	No	0.4	0.4	3	3	5	7	2.2	0	2	Healed
11	Neurotrophic keratitis	41	F	No	0.4	0.4	5	3	5	7	10.4	1.0	-	Partially healed
12	Neurotrophic keratitis	58	M	No	0.4	0.4	4	2	10	14	2.5	0	2	Healed
13	Neurotrophic keratitis	77	M	Yes	1	0.8	4	2	10	12	7.4	0.5	-	Partially healed
14	Neurotrophic keratitis	79	F	Yes	0.6	0.6	4	3	5	7	8.3	0	4	Healed
15	Ocular GVHD	52	M	No	1.7	0.8	3	2	10	12	8.8	0	1	Healed
16	Limbal stem cell deficiency	75	F	No	1	0.8	5	3	5	6	1.4	0	4	Healed

PED = persistent epithelial defects of the cornea; AMEED = amniotic membrane extract eye drops; LogMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; VAS = visual analogue scale; F = female; M = male; ocular GVHD = ocular graft versus host disease.

다. 반면 3안(18.8%)에서 각막상피결손 면적 및 각막부종은 감소하였으나, 각막상피결손 및 각막부종이 남아있어 부분 효과적이었다(Table 2).

모든 환자에서 양막추출물 점안액 사용 시 충혈, 따가움 등의 부작용은 관찰되지 않았으며 자의적으로 점안을 중단하지 않았다. 치료 기간 중 각막상피결손 면적이 증가하여 양막이식술 등의 수술적 처치는 시행되지 않았으나, 부분 효과를 보인 환자들은 이후 양막이식술을 시행받았다.

증례(환자 번호 7)

41세 여성은 당뇨병을 가지고 있으며 우안의 신경영양각막염과 지속각막상피결손을 보였다. 우안의 지속각막상피결손과 동반된 주변부 신생혈관 소견이 있었고, 반대안은 특이 소견을 보이지 않았다. 지속각막상피결손으로 진단 시 환자의 시력은 0.4 logMAR, 각막지각점수는 5 mm로 감소되어 있으며 우안의 시력저하감과 통증, 눈부심, 눈물 흘림 증상을 호소하였다. 0.5% 레보플록사신, 무방부제 0.15% 히알루론산 나트륨, 윤활용 연고 사용하여 치료를 시작하였고, 2개월간의 치료에도 각막상피결손의 크기는 10.37 mm²를 보이며, 호전이 없었으며 각막부종도 함께 관찰되었다. 따라서 양막추출물 점안액을 하루 6회 점안을 시작하였다. 치료 2개월째 각막부종과 주변부 신생혈관은 감소하였고, 각막상피결손 면적은 1.0 mm²로 감소하였으나 여전히 남아 있었다. 치료 기간 동안 양막추출물 점안액에 대한 부작용은 관찰되지 않았다(Fig. 2).

고 찰

지속각막상피결손은 각막 손상 이후 잔여 각막상피세포

또는 각막윤부줄기세포에 의하여 각막의 재생피화가 일어나지 않아 정상적인 각막의 구조를 유지할 수 없는 질환으로 다양한 치료 방법이 연구되었다. 지속각막상피결손에서 Tsubota et al⁴은 16안에서 자가혈청안약 사용 시 환자의 62.5%에서 각막상피결손이 1달 이내에 호전되어 효과적이었다고 발표하였으며, Yoon et al²⁴은 14안에서 제대혈청안약 사용 시 환자의 42.9%에서 2주 이내에 각막상피결손이 호전되었으며, 42.9%에서 2-4주 사이에 각막상피결손이 호전되어 효과적인 치료법이라 발표하였다. Moon et al²⁵은 15안에서 표피성장인자 연고 사용 시 환자의 80%에서 각막상피결손이 2달 이내에 호전되었다고 발표하였다. 이와 같이 지속각막상피결손을 치료하기 위하여 다양한 방법들이 연구되었다.

양막은 안과영역에서 1995년 Kim and Tseng²⁶이 양막의 기능을 여러 가지 안과 질환에 임상적으로 적용시키는 연구를 한 이후 외안부 질환에 있어서 다양하게 응용되었다. 양막은 정상적인 상피세포의 특성을 유지시키고 상피세포 성장을 촉진하며 항염증작용, 신생혈관 억제 작용 및 반흔형성 억제 작용 등을 가지고 있으며, 각막 및 결막 모세포의 성장과 그 특성을 유지시킬 수 있는 기저막으로 작용하므로, 상피의 이동을 촉진시키고 상피 기저층의 유착을 강화하며, 분화를 촉진시켜 창상치유 시 상피재생을 촉진시킨다.²⁶⁻³⁰ 한편 양막은 염증세포의 흡착 및 transforming growth factor 신호체계의 하향조절을 통하여 섬유아세포의 증식 및 근섬유로의 분화를 억제해 반흔형성을 억제할 수 있다.²⁹

양막추출물 점안액은 양막을 동결건조하여 제조한 안약으로 양막과 같이 항염증작용, 신생혈관 억제 작용, 반흔형성 억제 작용을 하는 많은 성장인자의 농도가 높아 양막이

Figure 2. Photographs of slit-lamp examination of persistent epithelial defects of the cornea. (A) Before amniotic membrane extract eye drops therapy, the epithelial defects stained with fluorescein was seen in the central cornea with neovascularization of the cornea from the limbus. (B) One month after amniotic membrane extract eye drops therapy, the epithelial defects decreased. (C) Two months after amniotic membrane extract eye drops therapy, the epithelial defect was partially healed with stromal haziness and neovascularization (partially effective case).

식술과 유사하게 각막손상을 회복시킨다.^{13,19,20} Kordić et al³¹은 신경영양성각막염과 동반된 지속각막상피결손 환자 2명 2안에서 양막추출물 점안액을 1시간 간격으로 사용한 치료에서 2주 후 지속각막상피결손의 완전관해를 보였다고 보고하였고, Liang et al²¹은 중증도의 각막화학화상에서 양막추출물 점안액은 각막의 염증을 감소시키고 재생피화를 촉진하여 치료에 도움을 주었다고 하였다.²²

본 연구는 기존 치료 방법으로 호전되지 않은 난치성 지속각막상피결손 환자 16명을 대상으로 기존 치료에 추가하여 양막추출물 점안액을 하루에 6회 사용하였다. 치료 전에 비하여 치료 2개월째 최대교정시력, 각막상피결손 면적 그리고 안구통증점수의 유의한 호전을 보였으나, 각막지각점수는 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 양막추출물 점안액이 각막상피회복에 도움이 되었다는 Kordić et al³¹의 연구와 유사한 결과를 보였지만, 양막의 신경성장인자를 통하여 손상된 각막신경을 회복시켰다고 한 John et al³²의 연구와는 차이를 보였다. John et al³²의 연구는 안구건조증 환자를 대상으로 시행한 연구로 본 연구와 대상이 달라 이것으로 인한 차이로 생각된다. 지속각막상피결손 진단 후 평균 120.2일 동안 치료에도 치료 효과가 적었던 환자들에서 양막추출물 점안액 치료 후 2개월 이내에 각막상피결손의 호전을 보여 양막추출물 점안액은 지속각막상피결손에서 효과적이었다.

양막추출물 점안액은 치료 효과 이외에도 기존 치료 방법과 비교하여 다양한 장점이 있다. 양막이식술은 이식된 양막이 안구표면에 부착되어 있는 기간 동안만 치료 효과를 보여 치료 기간이 제한적일 수 있지만, 양막추출물 점안액은 각막손상이 회복될 때까지 사용할 수 있어 오랜 기간 동안 많은 성장인자를 손상 받은 각막에 제공할 수 있으며, 양막이식술과 같이 침습적인 시술이 필요하지 않아 통증, 수술 후 불편감 등이 없다. 자가혈청안약은 자가면역질환 환자의 경우 혈청에 존재하는 pro-immune 그리고 pro-inflammatory 성분이 자가혈청안약에 포함되어 효능을 제한할 수 있어 기저질환에 따라 영향을 받을 수 있지만, 양막추출물 점안액은 항염증 및 면역조절 특성이 있어 더 다양한 환자에서 안정적으로 사용 가능하고, 자가혈청안약은 오염되기 쉬워 보관이 까다롭지만 양막추출물 점안액은 상온에서 2주 동안 보관이 가능하여 관리가 편리하다.^{33,34} 제대혈청안약은 혈행성 질환의 전파, 오염의 위험이 존재하며, 공여자의 동의가 반드시 필요하다는 점이 있지만, 양막추출물 점안액은 상용화된 제품을 이용하여 제조하기 때문에 위와 같은 문제가 적다.⁵ 양막추출물 점안액의 단점으로는 양막추출물 점안액의 제조 과정이 표준화되어 있지 않고, 상용화된 제품이 있지만 공여자에 따라 성장인자 농도

등이 다를 수 있어 정량화가 되어 있지 않으며, 동결건조 등의 제조 과정을 거친 후에 성장인자의 농도 등의 변화가 있을 수 있다는 점이 있다.

본 연구의 제한점으로 첫째, 대조군이 없는 임상 증례 연구인 점, 둘째, 대상자 수가 적어 지속각막상피결손을 유발하는 많은 질환을 대표할 수 없고, 치료 결과에 따른 임상적 차이를 비교할 수 없었던 점과 셋째, 양막추출물 점안액 외 다른 안약의 치료 효과를 배제할 수 없는 점이 있겠다. 하지만 본 연구는 이전 연구보다 많은 수의 환자와 다양한 질환을 포함하였고, 난치성 각막상피세포결손에서 양막추출물 점안액이 효과적임을 통계적으로 보였다는 점에서 의의가 있다. 추후 다기관 전향적 무작위 대조 연구를 통하여 다양한 질환을 포함하고, 치료 효과에 따른 임상적 특징을 분석하고, 기존 약제 간의 효능 비교와 병합요법에 대한 연구를 시행한다면 지속각막상피결손에서 치료 방법과 효능을 평가하는 데에 도움이 될 것이라 생각한다. 결론적으로 양막추출물 점안액 치료는 기존 치료 방법에 호전되지 않은 지속각막상피결손 환자에서 안구 증상의 완화와 각막상피결손의 회복에 도움을 주었고, 따라서 난치성 지속각막상피결손에서 효과적인 치료 방법으로 고려할 수 있겠다.

REFERENCES

- 1) Vajpayee RB, Mukerji N, Tandon R, et al. A. Evaluation of umbilical cord serum therapy for persistent corneal epithelial defects. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1312-6.
- 2) Nishida T, Inui M, Nomizu M. Peptide therapies for ocular surface disturbances based on fibronectin-integrin interactions. *Prog Retin Eye Res* 2015;47:38-63.
- 3) Eke T, Morrison DA, Austin DJ. Recurrent symptoms following traumatic corneal abrasion: prevalence, severity, and the effect of a simple regimen of prophylaxis. *Eye (Lond)* 1999;13(Pt 3a):345-7.
- 4) Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology* 1999;106:1984-9.
- 5) Yoon KC, You IC, Im SK, et al. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 2007;114:1637-42.
- 6) Yoon KC, Choi W, You IC, Choi J. Application of umbilical cord serum eyedrops for recurrent corneal erosions. *Cornea* 2011;30:744-8.
- 7) del Castillo JM, de la Casa JM, Sardiña RC, et al. Treatment of recurrent corneal erosions using autologous serum. *Cornea* 2002;21:781-3.
- 8) Ahad MA, Anandan M, Tah V, et al. Randomized controlled study of ocular lubrication versus bandage contact lens in the primary treatment of recurrent corneal erosion syndrome. *Cornea* 2013;32:1311-4.
- 9) Ryan G, Lee GA, Maccheron L. Epithelial debridement with diamond burr superficial keratectomy for the treatment of recurrent

- corneal erosion. *Clin Exp Ophthalmol* 2013;41:621-2.
- 10) Ko BY, Lee GW. Clinical results of phototherapeutic keratectomy for refractory recurrent corneal erosion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:392-400.
- 11) Brijacak N, Dekaris I, Gagro A, Gabrić N. Therapeutic effect of amniotic membrane in persistent epithelial defects and corneal ulcers in herpetic keratitis. *Coll Antropol* 2008;32 Suppl 2:21-5.
- 12) He H, Li W, Chen SY, et al. Suppression of activation and induction of apoptosis in RAW264.7 cells by amniotic membrane extract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4468-75.
- 13) Baradaran-Rafii A, Asl NS, Ebrahimi M, et al. The role of amniotic membrane extract eye drop (AMEED) in in vivo cultivation of limbal stem cells. *Ocul Surf* 2018;16:146-53.
- 14) Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for persistent corneal epithelial defect. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1400-1.
- 15) Kobayashi A, Shirao Y, Yoshita T, et al. Temporary amniotic membrane patching for acute chemical burns. *Eye (Lond)* 2003;17:149-58.
- 16) Kheirkhah A, Johnson DA, Paranjpe DR, et al. Temporary sutureless amniotic membrane patch for acute alkaline burns. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1059-66.
- 17) Gregory DG. Treatment of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using amniotic membrane: a review of 10 consecutive cases. *Ophthalmology* 2011;118:908-14.
- 18) Hayashi H, Sakai J, Matsuura H, Fujimoto W. Cyclophosphamide and amniotic membrane transplantation in the management of ocular disease in a case of antiepileptic cicatricial pemphigoid. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e477-9.
- 19) Dudok DV, Nagdee I, Cheung K, et al. Effects of amniotic membrane extract on primary human corneal epithelial and limbal cells. *Clin Exp Ophthalmol* 2015;43:443-8.
- 20) Shay E, He H, Sakurai S, Tseng SC. Inhibition of angiogenesis by HC-HA, a complex of hyaluronan and the heavy chain of inter- α -inhibitor, purified from human amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2669-78.
- 21) Liang L, Li W, Ling S, et al. Amniotic membrane extraction solution for ocular chemical burns. *Clin Exp Ophthalmol* 2009;37:855-63.
- 22) Sheha H, Liang L, Hashem H, et al. Amniotic membrane extract for acute ocular chemical burns. *Tech Ophthalmol* 2010;8:146-50.
- 23) Mukerji N, Vajpayee RB, Sharma N. Technique of area measurement of epithelial defects. *Cornea* 2003;22:549-51.
- 24) Yoon KC, Heo H, Jeong IY, Park YG. Therapeutic effect of umbilical cord serum eyedrops for persistent corneal epithelial defect. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:174-8.
- 25) Moon HS, Li L, Yoon HJ, et al. Effect of epidermal growth factor ointment on persistent epithelial defects of the cornea. *BMC Ophthalmol* 2020;20:147.
- 26) Kim JC, Tseng SC. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea* 1995;14:473-84.
- 27) Shimazaki J, Yang HY, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns. *Ophthalmology* 1997;104:2068-76.
- 28) Kim JC, Tseng SC. The effects on inhibition of corneal neovascularization after human amniotic membrane transplantation in severely damaged rabbit corneas. *Korean J Ophthalmol* 1995;9:32-46.
- 29) Tseng SC, Li DQ, Ma X. Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-beta receptor type II, and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix. *J Cell Physiol* 1999;179:325-35.
- 30) Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *Br J Ophthalmol* 1998;82:235-40.
- 31) Kordić R, Suić SP, Jandroković S, et al. Application of the amniotic membrane extract (AMX) for the persistent epithelial defect (PED) of the cornea. *Coll Antropol* 2013;37 Suppl 1:161-4.
- 32) John T, Tighe S, Sheha H, et al. Corneal nerve regeneration after self-retained cryopreserved amniotic membrane in dry eye disease. *J Ophthalmol* 2017;2017:6404918.
- 33) Sabater-Cruz N, Figueras-Roca M, Ferrán-Fuertes M, et al. Amniotic membrane extract eye drops for ocular surface diseases: use and clinical outcome in real-world practice. *Int Ophthalmol* 2021;41:2973-9.
- 34) Thanathanee O, Phanphruk W, Anutarapongpan O, et al. Contamination risk of 100% autologous serum eye drops in management of ocular surface diseases. *Cornea* 2013;32:1116-9.

= 국문초록 =

난치성 지속각막상피결손에서 양막추출물 점안액의 임상효과

목적: 난치성 지속각막상피결손 환자에서 양막추출물 점안액의 임상적 효과를 알아보려고 하였다.

대상과 방법: 지속적인 치료에도 불구하고 지속각막상피결손이 적어도 4주 이상 지속된 환자 16명, 16안을 대상으로 추가적으로 양막추출물 점안액을 하루 6회 점안하여 치료를 시작하였다. 양막추출물 점안액 치료 전, 치료 1개월째 그리고 치료 2개월째 최대교정시력, 안구통증점수, 각막지각점수, 각막상피결손 면적을 측정하였다. 치료 2개월 후 각막상피결손 면적이 모두 호전된 경우 효과적, 각막상피결손 면적이 감소하였으나, 남아있는 경우 부분 효과적, 각막상피결손 면적이 증가하여 추가적인 치료가 시행된 경우 효과 없음으로 판정하였다.

결과: 양막추출물 점안액 치료 전과 비교하여 치료 2개월째 최대교정시력(0.8 ± 0.5 vs. 0.6 ± 0.3 LogMAR, $p=0.03$)의 증가, 안구통증점수(4.3 ± 1.0 vs. 2.8 ± 0.7 , $p=0.04$)의 감소, 각막상피결손 면적(5.2 ± 3.1 vs. 0.1 ± 0.1 mm², $p=0.01$)의 감소를 보였다. 양막추출물 점안액 치료는 13안(81.3%)에서 효과적이었으며, 3안(18.8%)에서 일부 효과적이었다.

결론: 양막추출물 점안은 난치성 지속각막상피결손 환자에서 안구 증상을 완화시키고 각막상피회복을 촉진하는 효과적인 치료 방법으로 사용될 수 있다.

〈대한안과학회지 2021;62(10):1340-1347〉

남정우 / Jeoung Woo Nam

전남대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology, Chonnam
National University Medical School