가속 각막 교차결합술과 라섹 병합 수술의 장기간 효용성과 안정성

Long-term Outcome of Combined Laser-assisted Subepithelial Keratomileusis and Accelerated Corneal Crosslinking for Myopia

윤이상 · 김국영

Yi Sang Yoon, MD, Kook Young Kim, MD

김안과병원

Kim's Eye Hospital, Seoul, Korea

Purpose: We compared clinical outcomes between combined laser-assisted subepithelial keratomileusis and accelerated collagen cross-linking (Avedro-LASEK), and LASEK alone.

Methods: This retrospective study analyzed 38 eyes of 19 patients who had undergone Avedro-LASEK, and 34 eyes of 17 patients who received LASEK alone. Uncorrected distance visual acuity (UDVA), spherical equivalent (SE), keratometry, and corneal inflammation were evaluated preoperatively, and at 1 week, 1, 3, and 6 months, and 1 and 2 years after surgery.

Results: The Avedro-LASEK group had a higher preoperative SE ($p < 0.05$) and thinner central cornea compared with the control group ($p < 0.05$). There was no significant difference in UDVA, SE stability or keratometry between the two groups during the 2-year follow-up period. At the 2-year follow-up, the SE was ± 0.25 diopter (D) in 92% of the Avedro-LASEK patients and ± 0.5 D in 90.2% of the LASEK patients. Both groups showed high levels of refractive predictability. There was no significant difference between the flat K ($p = 0.38$) and steep K ($p = 0.56$) rates over time between the two groups. Corneal haze was observed in 21% of eyes in the Avedro-LASEK group, but neither decreased vision nor ectasia was observed during the follow-up period.

Conclusions: During the 2-year follow-up period, there were no significant differences in any parameters between the Avedro-LASEK and LASEK patients, and both procedures are considered effective for myopia correction because of their stability and effectiveness.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(4):439-446

Keywords: Corneal collagen crosslinking, Efficacy, Laser-assisted subepithelial keratomileusis, Myopia, Safety

근시 교정을 위하여 시행되는 대표적인 레이저각막굴절 수술은 레이저각막절삭가공성형술(라섹)과 레이저각막상 피절삭가공성형술(라섹)이 있으며 두 수술 모두 안정적인 굴절값과 시력을 얻을 수 있는 효과적인 방법이다.¹ 라섹의

경우 알코올을 이용하여 각막상피를 제거하기에 라섹과 비교하여 각막절편 관련 합병증이 없으며, 얇은 각막을 가진 환자들에게 상대적으로 안전하여² 고도근시나 망막질환을 동반한 환자를 대상으로도 시행할 수 있는 장점이 있다.

각막 콜라겐 교차결합술은 자외선A를 이용, 리보플라빈을 광감작시켜 각막기질섬유의 교차결합을 유도하는 수술 방법이며,³ 각막조직을 강화, 기계적 강직도를 증가시켜 앞쪽 각막기질을 단단하게 한다.⁴ 각막 교차결합술시 발생하는 활성산소에 의하여 잔여 각막기질이 400 μm 이하인 경우에는 각막내피세포에 영향을 줄 수 있다고 알려져 있지만,⁵ 실제 과거 원추각막 환자를 대상으로 한 임상연구에서

■ Received: 2020. 7. 15. ■ Revised: 2020. 9. 21.

■ Accepted: 2021. 3. 30.

■ Address reprint requests to **Kook Young Kim, MD**
Kim's Eye Hospital, #136 Yeongsin-ro, Yeongdeungpo-gu,
Seoul 07301, Korea
Tel: 82-2-1577-2639, Fax: 82-2-2671-6359
E-mail: md.kookyoung@gmail.com

* 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.

각막내피세포에 유의한 변화는 없다고 알려져 있다.⁶ 과거 여러 연구를 통하여 라식과 각막 콜라겐 교차결합술을 함께 시행하였을 때 안정성과 효용성이 입증되었고, 경과 관찰 기간 동안 각막확장증이나 의미 있는 근시퇴행을 보인 연구는 없었으며, 굴절률과 각막곡률도의 안정성을 가져온다는 결과가 보고된 바 있다.^{7,9} 본 연구는 근시 환자군에서 라식과 각막 콜라겐 교차결합술을 함께 시행한 아베드로라섹 환자군과 라섹수술을 단독으로 시행 받은 환자들을 2년간 경과 관찰하여 그 효용성과 안정성을 비교 평가하였다.

대상과 방법

2015년부터 2016년까지 김안과병원에서 양안 굴절교정술을 받은 아베드로라섹 19명 38안, 대조군인 라섹 17명 34안을 대상으로 2년간 추적 관찰하였다. 본 연구는 본원 윤리위원회 승인(승인 번호: A-2016-013)을 받았으며, 모든 연구 절차는 헬싱키선언의 가이드라인을 따랐다. 수술 전 설명동의서(informed consent)를 받았으며 모든 환자는 수술 전 병력문진, 나안 및 교정시력측정, 안압 측정, 조절마비 및 현성굴절검사, 세극등검사 및 안저검사, 자동각막곡률측정(Topcon KR-8900, Topcon Corp., Tokyo, Japan), 각막지형도(Orb Scan II, Bausch & Lomb, Salt Lake City, UT, USA) 검사를 시행 받았다.

연구 포함 기준으로는 나이 만 18세 이상, 근시도수 9.0 diopter (D) 이하, 난시도수 4.0 D 이하인 중등도 혹은 고도 근시 환자들 중 2년 이상 경과 관찰 기록이 있는 환자를 대상으로 시행하였다. 수술 전 검사를 기반으로 각막확장증의 위험요소는 Randleman et al¹⁰이 제시한 점수 체계를 이용하였는데, 각막지형도, 나이, 중심부 각막두께, 예상 술 후 각막잔여기질 두께 등을 기준으로, 4점 이상을 고위험군, 3점을 중등도위험군, 2점 이하를 저위험군으로 분류하였다. 상기 분류는 라섹수술을 기반으로 만들어진 것이기 때문에 라섹수술의 경우 각막절편을 만들지 않고 각막상피를 대략 50 μ m로 가정하고 각막잔여기질의 두께를 산정하므로 위험요소 분류상 각막잔여기질 두께에 50 μ m를 더하여 계산하였다. 4점 이상의 고위험군에서 아베드로라섹수술을 시행하였다. 약시, 망막질환, 백내장, 녹내장 등의 안과질환이나 당뇨, 고혈압, 면역질환 등 전신질환이 있는 경우는 연구에서 제외하였다.

라섹수술은 0.5% Proparacaine hydrochloride 점안액으로 점안마취하고 7.0 mm 직경의 알코올 용액 용기를 각막 위에 위치시키고, 20% 알코올을 용기 안에 채운 후 20초간 노출시켰다. 낮은 온도의 평형염류용액(BSS[®]; Alcon, Purrs, Belgium)으로 세척한 후 상피미세팽이(Epithelial microhoe)

를 이용하여 각막상피를 박리하였다. 각막 중앙 기질부에 EX500 레이저(Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA)를 사용하여 광학부를 직경 6 mm의 크기로 조사하여 각막 절제를 시행하였다. 레이저 조사 후 0.02% mitomycin C를 면봉에 묻혀 절제 부위에 20초간 바른 뒤 차가운 평형염류 용액으로 각막표면과 결막낭을 충분히 세척하였다. 그 후 치료용 콘택트렌즈를 착용시키고 항생제 안약을 점안하였다. 수술 후 당일부턴 0.5% 레보플록사신(Cravit[®]; Santen pharmaceutical Co., Osaka, Japan)을 4시간마다 사용하였으며, 술 후 4-5일째 치료용 콘택트렌즈를 제거한 후, 하루 4회 1주간 더 사용하였다. 0.1% 플루오로메토론(Okumetholone Eye Drops; Samil Co., Ltd., Seoul, Korea)은 치료용 콘택트렌즈를 제거한 후 사용하였으며 1주간은 4시간마다 사용하고, 그 후 1달간 하루 4번씩 사용하였으며 점차 사용 빈도를 줄여 술 후 약 2개월 동안 사용하였다.

아베드로라섹 환자군에서는 라섹과 동일한 방법으로 각막상피를 제거한 후 레이저 각막상피절삭을 하였고, 평형 용액으로 세척하기 전에 추가적으로 가속 각막 콜라겐 교차결합술을 시행하였다. 각막상피가 제거된 후 0.22% riboflavin (VibeX Xtra; Avedro Inc., Waltham, MA, USA)을 노출된 각막기질에 90초간 점적하여 흡수시킨 후 평형용액으로 세척하였다. 아베드로콜라겐교차결합기(Avedro Inc., Waltham, MA, USA)를 사용하여 각막 중심부에 자외선A를 30 mW/cm²의 강도로 90초 동안 노출시켰고, 총 에너지 노출량은 단안에 2.7 J/cm²였다.

수술 후 1주, 1개월, 3개월, 6개월, 1년, 2년에 본원으로 내원한 환자들의 나안시력, 굴절률, 각막곡률값 및 합병증 유무 등을 경과 관찰하였다. 연구에 사용된 시력은 logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR)으로 환산하여 계산하였고 통계학적 분석은 SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 수술 전후 측정 한 두 군 간의 나안시력, 굴절값 비교에는 독립표본 *t*-검정을 사용하였으며, 구면렌즈대응치와 자동각막곡률계로 측정 한 각막곡률값의 비교를 위하여 반복측정분산분석(repeated measures analysis of variance)을 이용하였다. 수술 전, 술 후 2년간 7회의 경과 관찰 시간을 개체 내 요인으로, 수술 방법의 차이를 개체 간 요인으로 하여 반복측정분산분석을 이용하여 비교하였다. *p*값이 0.05보다 작을 경우 통계학적으로 유의하다고 보았다.

결 과

아베드로라섹 19명(38안), 대조군인 라섹 17명(34안)을 대상으로 연구를 진행하였고, 평균 나이는 25.42세와 27.76세

였다. 수술 전 구면렌즈대응치는 아베드로라섹 환자군에서 -6.20 ± 1.86 D, 대조군에서 -5.19 ± 1.57 D로 통계적으로 유의한 차이를 보였고($p=0.016$), 중심각막두께는 아베드로라섹군에서 521.71 ± 26.03 μm , 대조군에서 543.14 ± 29.80 μm 로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.002$). 각막확장증의 위험점수는 아베드로라섹군(5.21 ± 1.25)에서 유의하게 높은 값으로 나타났다. 그 외 수술 전 원주렌즈 대응치와 각막곡률값에서는 두 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 각막기질 절삭량은 아베드로라섹에서 78.32 ± 17.61 μm , 대조군에서 70.38 ± 17.72 μm 로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.061$) (Table 1).

수술 후 아베드로라섹군의 나안시력(logMAR)은 1주, 1개월, 3개월, 6개월, 1년, 2년째 0.09 ± 0.02 , 0.02 ± 0.04 , 0.01 ± 0.04 , 0.01 ± 0.03 , 0.02 ± 0.07 , 0.02 ± 0.07 이었으며, 대조군인 라섹 환자군의 나안시력은 각각 0.06 ± 0.02 , 0.03 ± 0.09 , 0.01 ± 0.02 , 0.01 ± 0.04 , 0.01 ± 0.02 , 0.02 ± 0.09 로 2년간의 경과 관찰 기간 동안 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). 술 후 2년째 구면렌즈대응치는 아베드로라섹군에서 92%에서 ± 0.25 D, 100%에서 ± 1.0 D 이내에 있었고 대조군인 라섹수술을 받은 환자 90.2%에서 ± 0.5 D, 97.1%에서 ± 1.0 D 이내에 있었다(Fig. 1). 구면렌즈대응치

의 목표치와 실제 측정된 값의 예측도를 나타내는 결정계수(R^2)는 아베드로라섹군에서 0.9793, 대조군인 라섹군에서 0.9347을 보여 상관관계가 높음을 알 수 있었다(Fig. 2). 2년 경과 관찰 기간 동안 반복측정분산분석을 이용하며 비교한 구면렌즈대응치는 각각의 군 안에서 시간에 따른 전

Figure 1. Refraction outcomes for Avedro laser-assisted subepithelial keratomileusis (LASEK) and LASEK at 2 years postoperatively. Percentages of eyes within different diopter (D) ranges of the intended correction in spherical equivalent refraction in both groups.

Table 1. Preoperative demographics

	Avedro LASEK	LASEK	<i>p</i> -value*
Age (years)	25.42	24.76	0.72
Sex (male/total)	11/19	8/17	N/A
Sphere (diopter)	-5.65 ± 1.84	-4.78 ± 1.58	<0.05
Cylinder (diopter)	-1.11 ± 0.88	0.75 ± 0.67	0.06
Manifest refraction spherical equivalent (diopter)	-6.20 ± 1.86	-5.19 ± 1.57	<0.05
Flat K (diopter)	42.66 ± 1.89	42.83 ± 3.70	0.81
Steep K (diopter)	44.14 ± 2.31	43.53 ± 1.09	0.17
Central corneal thickness (μm)	521.71 ± 26.03	543.14 ± 29.80	<0.05
Ablation depth (μm)	78.32 ± 17.61	70.38 ± 17.72	0.06
Ectasia risk score system	5.21 ± 1.25	2.26 ± 1.14	<0.05

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation unless otherwise indicated.

LASEK = laser-assisted subepithelial keratomileusis; N/A = not applicable; sim K = keratometric value.

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

Table 2. Changes in uncorrected distance visual acuity

UDCA (logMAR)	POD					
	1 week	1 month	3 months	6 months	1 year	2 years
Avedro LASEK	0.09 ± 0.02	0.02 ± 0.04	0.01 ± 0.04	0.01 ± 0.03	0.02 ± 0.07	0.02 ± 0.07
LASEK	0.06 ± 0.02	0.03 ± 0.09	0.01 ± 0.02	0.01 ± 0.04	0.01 ± 0.02	0.02 ± 0.09
<i>p</i> -value*	0.35	0.43	0.30	0.83	0.26	0.77

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

UDCA = uncorrected distance visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; POD = post-operative day; LASEK = laser-assisted subepithelial keratomileusis.

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

체적인 유의한 변화를 보였으며($p<0.05$), 수술 방법의 차이에 따라 유의한 차이는 없었다($p=0.03$). 시간의 영향을 보정한 상태에서 수술 방법의 차이에 따라 구면렌즈대응치는 유의한 차이가 없었다($p=0.50$). 각각의 경과 관찰 시점 사이에서도 처음 1주차 외에는 유의한 차이를 보이지 않았으며, 시간과 수술 방법 차이의 영향을 고려하지 않고 두 군 간에 구면렌즈대응치의 경과 관찰 시기 때마다 평균에 차이는 없었다(Fig. 3).

아베드로라섹과 라섹군에서 반복측정분산분석을 이용하며 2년간 경과 관찰 기간 동안 두 가지 수술법의 차이에 따른 각막곡률값의 양상을 비교해 보았다. 수평각막곡률값은 2년간 각각의 군 안에서 전체적으로 시간에 따른 유의한 변화를 보였으며($p<0.05$), 수평각막곡률값의 변화는 수술 방법의 차이에 따라 유의한 차이는 없었다($p=0.39$). 시간의 영향을 보정한 상태에서 수술 방법의 차이에 따른 수평각막곡률값은 유의한 차이가 없었다($p=0.38$). 수직각막곡률값은 수평각막곡률값과 마찬가지로 2년간 각각의 군 안에서 시간에 따른 전체적인 변화는 유의한 변화를 보였다($p<0.05$). 수술 방법의 차이에 따른 수직각막곡률값의 변화 또한 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 시간의 영향을 보정한 상태에서 수술 방법의 차이에 따른 수직각막곡률값은 유의한 차이가 없었다($p=0.56$). 시간과 수술 방법 차이의 영향을 고려하지 않고 경과 관찰 시기 때마다의 두 군 간 각막곡률값의 평균에 차이는 없었다(Table 3). 각각의 경과 관찰 시점 간의 변화 양상을 보면, 수술 전-1주 사이, 1-3개월 사이에 두 군의 수평각막곡률값 변화는 유의한 차이를 보였으며, 나머지 경과 관찰 기간에서 유의한 차이는 보이지

않았다. 수직각막곡률값은 수술 전-1주 사이, 1주-1개월 사이와 3-6개월 사이 경과 관찰 시점에서 유의한 차이가 있었고, 나머지 경과 관찰 기간에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 4). 두 군 모두 수술 후 2년간 시력에 영향을 주는 합병증은 관찰되지 않았고, 아베드로라섹군 19명(38안) 중 5명(8안), 약 21%에서 경과 관찰 중 주변부 각막염증이 관찰되었으나 스테로이드 점안 안약 사용 중 호전되었으며, 대조군인 라섹 환자군 중에서는 관찰되지 않았다.

Figure 3. Stability of spherical equivalent refraction in both groups after surgery. LASEK = laser-assisted subepithelial keratomileusis; D = diopter.

Figure 2. Predictability of spherical equivalent correction at 2 years, in Avedro laser-assisted subepithelial keratomileusis (LASEK) group and LASEK group. D = diopter.

Table 3. Comparison of postoperative keratometric values (flat and steep) differences between the groups

	Preop	1 week	1 month	3 months	6 months	1 year	2 years	<i>p</i> -value*	<i>p</i> -value†	<i>p</i> -value‡
Flat K										
Avedro	42.66 ±	37.78 ±	37.64 ±	37.79 ±	37.94 ±	38.06 ±	38.13 ±	<0.05	0.39	0.38
LASEK	1.88	2.11	1.02	1.98	1.56	1.72	1.81			
LASEK	42.83 ±	38.00 ±	37.89 ±	38.17 ±	38.28 ±	38.56 ±	38.76 ±	<0.05		
	3.70	1.82	1.74	1.60	1.56	1.61	1.34			
<i>p</i> -value§	0.81	0.64	0.59	0.37	0.42	0.20	0.10			
Steep K										
Avedro	44.14 ±	38.84 ±	38.54 ±	38.54 ±	38.78 ±	38.94 ±	39.01 ±	<0.05	<0.05	0.56
LASEK	2.31	2.20	2.19	2.19	2.13	1.87	1.99			
LASEK	43.53 ±	38.95 ±	38.78 ±	38.90 ±	39.14 ±	39.46 ±	39.72 ±	<0.05		
	1.09	1.88	1.87	1.68	1.72	1.89	1.51			
<i>p</i> -value§	0.15	0.82	0.62	0.44	0.43	0.24	0.09			

Values are presented as mean ± standard deviation.

LASEK = laser-assisted subepithelial keratomileusis.

*Repeated measures analysis of variance for each group according to the change of time from preop to 2 years; †repeated measures analysis of variance comparison of changes in keratometric values depending on the difference in surgical methods; ‡repeated measures analysis of variance comparing the two groups corrected for the effect of time change from preop. to 2 years; §student *t*-test with the adjustment of Bonferroni's method.

Figure 4. Flat K and steep K after surgery. Avedro laser-assisted subepithelial keratomileusis (LASEK) group has lower average K than LASEK group. *Significant difference with repeated measures analysis of variance pairwise comparison: *post hoc* Bonferroni test.

고 찰

여러 연구에서 라섹은 훌륭한 시력교정 효과를 보이며 라섹과는 다르게 각막절편과 관련된 합병증을 줄일 수 있는 안전하고 효율적인 근시 교정 방법으로 보고되었다. 또한 중등도-고도근시 환자군 혹은 각막이 상대적으로 얇은 환자들에게 각막 콜라겐 교차결합술을 라섹과 함께 시행하였을 때 근시 교정과 각막확장증을 예방하고 각막 형태와 술 후 굴절력에도 안정성에 도움이 된다는 연구들이 있어 현재까지 널리 사용되고 있다.⁷⁻⁹ 상피 통과 굴절교정레이저 각막절제술(transepithelial photorefractive keratectomy, tPRK)과 각막 콜라겐 교차결합술을 1년간 경과 관찰하여 비교한

국내 연구 1건과¹¹ 굴절교정레이저각막절제술(PRK)과 각막 콜라겐 교차결합술을 1년간 경과 관찰하여 비교한 해외 연구 1건이 있었고,¹² 스마일라식수술, 라섹과 각막 교차결합술, 라섹 병합 수술의 6개월에서 1년간의 시력 결과에 대한 비교 연구가 2건이 있다.^{12,13} 굴절교정수술의 환자군이 젊은 성인인 점과 시력교정이 목적인 특성으로 실제 임상에서 1년 이상 장기간 경과 관찰을 받는 환자군이 많지 않다. 본 연구는 각막 콜라겐 교차결합술과 라섹 병합 수술의 2년 이상 장기적인 결과에 대한 국내 연구로 의미가 있다. 아베드로라섹을 시행한 환자군과 라섹 환자군을 비교하였을 때(Table 1), 술 전 구면렌즈대응치와 술 전 각막두께에서 유의한 차이를 보였다. 과거 연구에서도^{13,14} 각막 교차결

합술과 굴절교정수술을 함께 시행하는 환자군에서 중심각막두께 혹은 수술 전 굴절률이 굴절교정수술 단독으로 시행 예정인 환자군과 유의한 차이를 보였다. 이는 수술 결정 과정에서 각막확장증 위험점수가 높은 근시 환자군에 아베드로라섹수술을 권하게 되는 상황에 기인하는 것으로 생각된다. 비교 대상과 수술 전 주요 변수들의 통계적인 차이가 없는 동등한 조건에서 비교 연구되어야 하지만, 치료 목적이 아닌 굴절교정 목적의 수술로 실제 각막확장증의 위험점수가 높지 않은 환자에게 추가적인 각막 교차결합술을 권할 수는 없으며, 각막확장증의 위험점수가 높은 환자에게 일반 라섹수술만을 권하기도 어려운 임상상황이 이러한 결과를 초래한 것으로 생각된다.

평균 절삭량은 아베드로라섹군에서 약 8 μm 높았으며, 두 군 간의 유의미한 차이는 없었다. 과거 연구들은 보면 Lee et al¹¹ 연구에서는 병합 수술군은 $111.0 \pm 29.3 \mu\text{m}$, 단독 수술군은 $101.4 \pm 22.9 \mu\text{m}$ 로 통계적인 차이는 없었으나 약 10 μm 정도의 차이를 보였으며, Sachdev et al¹²은 상대적으로 얇은 각막두께(500 μm 이하) 환자들을 대상으로 병합 수술군의 평균 중심각막두께는 술 전 477.7 ± 19.31 , 술 후 417.4 ± 30.12 로 평균 절삭량이 약 60 μm 정도였으며, 단독 수술군의 술 전 평균 각막두께는 $479.7 \pm 29.37 \mu\text{m}$, 수술 후 $427.2 \pm 21.15 \mu\text{m}$ 로 평균 절삭량 약 52 μm 로 절삭량 차이는 약 8 μm 로 본 연구와 비슷한 정도의 차이를 볼 수 있다. 2년간의 경과 관찰 동안 두 군 간의 원거리 나안 시력은 유의미한 차이는 보이지 않았고(Table 2), 수술 후 2년째 아베드로라섹 환자군 구면렌즈대응치의 분포에서 볼 수 있듯 상대적으로 높은 예측성을 보였다(Fig. 1). Lee et al¹¹ 연구에서는 상피통과굴절교정 레이저각막절제술과 각막 콜라겐 교차결합술을 함께 시행한 환자군에서 수술 후 초기에 더 나은 나안시력을 보여주었으며, 술 후 1년 경과 관찰시 병합 수술군에서 상대적으로 더 좋은 굴절률의 분포(병합 수술이군 ± 0.5 D 이내: 100%, 단독 수술군 ± 0.5 D 이내: 98%)를 나타낸 바 있다. Hyun et al¹³ 연구에서 수술 후 6개월째 스마일수술, 각막 콜라겐 교차결합술-라섹 병합 수술군, 라섹 단독 수술군의 굴절률의 분포는 ± 0.5 D 이내로 84%, 76%, 65%로 나타났다. 국내 연구¹⁵에서 스마일수술 단독 시행군과 각막 콜라겐 교차결합술을 추가로 시행한 환자들에 대한 연구를 하였는데, 수술 후 6개월 경과 관찰 시의 구면렌즈대응치를 비교하였을 때 스마일수술만 한 환자군 100%에서 ± 0.5 D 내에 있었고 병합 수술 환자군 87%에서 ± 0.5 D 내에 있었다. 본 연구에서 라섹수술만 시행한 환자군 대비 각막 교차결합술을 병합한 경우 굴절률이 상대적으로 열등하지 않았고, 이는 과거 연구와 동일한 결과였다. 하지만 스마일수술에서 각막 교차결합술 병합시

에는 라섹수술에 병합할 때와는 다른 굴절률의 예측성을 보였다.

수술 후 2년째의 구면렌즈대응치 예측도를 비교하였을 때, 두 환자군 모두 높은 결정계수(아베드로라섹이군 $R^2=0.9793$, 라섹군 $R^2=0.9347$)를 나타냈다(Fig. 2). Lee et al¹¹ 연구에서 술 후 1년째 구면렌즈 대응치 예측도를 비교한 결과, 병합 수술이군($R^2=0.9957$)과 단독 수술군($R^2=0.993$) 모두 높은 굴절 예측도를 나타냈다. 라섹 단독 수술 대비 두 연구 모두 굴절률 예측도에 있어서 아베드로라섹군이 약간의 우위를 보였다.

술 후 2년간의 경과 관찰 기간에 구면렌즈 대응치를 반복측정분산분석으로 비교 분석하였을 때, 아베드로라섹군과 라섹군 간의 굴절률 회복과 시간에 따른 변화를 보정한 두 수술 방법은 유의한 차이 없이 안정성을 보였다(Fig. 3). 이는 Lee et al¹¹ 연구에서 술 후 1년간의 구면렌즈 대응치를 같은 통계방법으로 비교하였을 때와 비슷한 결과였다.

본 연구에서 각막곡률값은 2년간의 경과 관찰에서 시간에 따른 변화를 보정하지 않고 보면 두 군의 수직각막곡률값의 변화는 유의한 차이가 있었다. Fig. 4에서 볼 수 있듯이 라섹 단독 시행군에서 아베드로라섹군 대비 각막곡률값이 변화하는 것을 알 수 있다. 하지만, 시간에 따른 변화를 보정한 경우 수평, 수직각막곡률값 모두 수술 방법 간의 유의한 차이 없이 안정성을 보였다. 각막 교차결합술로 인하여 각막기질의 경성 증가가 유발되며 이는 상대적으로 각막곡률도 변화를 덜 초래할 수 있을 것으로 생각된다. 굴절교정수술에 각막 교차결합술을 병행하는 것은 각막확장증의 위험을 감소시키고자 하는 목적 외에도 수술 후 발생할 수 있는 근시퇴행을 억제하는 하나의 방법으로 소개된 바 있다.^{7,9,16} 각막굴절교정수술 후 근시퇴행은 각막의 전방이동, 각막실질두께 변화, 각막상피의 변화 등에 기인한다고 알려져 있다.^{17,18} 라섹수술 후 발생하는 근시퇴행은 각막창상 치유 과정과 관련된 각막상피두께의 변화와 관련된 것으로 알려져 있다.¹⁹ 각막 교차결합술은 각막기질층의 콜라겐 결합을 단단하게 하고, 각막상피세포의 성장을 저해할 수 있는 요인으로 작용할 수 있다. 하지만 실제 경과 관찰 기간 동안 근시퇴행에서 보이는 각막곡률값 증가와 같은 변화는 없었으며 안정된 양상을 관찰할 수 있었다. 과거 연구에서는 확인할 수 없었던 아베드로라섹수술 후 장기적인 각막곡률값에 대한 비교 결과가 본 연구에 의미를 더한다. 각막확장증의 위험을 감소시킬 뿐만 아니라 상대적으로 근시퇴행의 발생을 예방하기 위한 하나의 방법으로 아베드로라섹을 사용할 수 있을 것으로 생각한다.

각막 콜라겐 교차결합술 후 발생하는 각막흔락은 타 연구에서 보고된 바 있으며 임상적으로 큰 영향이 없다고 보

고된 바 있다.²⁰ Greenstein et al²¹은 각막 콜라겐 교차결합술 후 발생한 각막혼탁은 술 후 3개월까지 관찰되었으나 그 이후에는 감소하는 경향을 보인다고 보고하였고, Kim et al¹⁵의 연구에서는 환자 중 20%에서 각막혼탁이 발생하였으나 불편감을 호소하는 환자는 없었고 임상적인 시력저하를 유발하지 않았으며, Lee et al¹¹ 연구에서는 1년 경과 관찰하는 동안 의미 있는 각막혼탁은 발견되지 않았다고 보고하였다. 본 연구에서 아베드로라섹을 시행한 19명(38안) 중 5명(8안)에서 경과 관찰 중 주변부 각막염증을 동반한 혼탁을 보였는데 스테로이드 점안 후 빠른 회복을 보여 최종 중심시력에 영향을 주지 않았다.

Ohana et al²² 연구에 의하면 굴절교정레이저각막절제술과 각막 콜라겐 교차결합술을 함께 시행한 환자 군에서 각막확장증은 알려진 바 없었고, 각막 콜라겐 교차결합술을 시행할 경우 각막의 기계적 강도가 증가하여 각막확장증의 발생 빈도가 적다고 알려져 있다.^{23,24} 본 연구에서도 2년간 각막확장증을 보인 환자는 없었다.

본 연구의 한계점으로는 먼저 대상 환자 수가 적다는 점이다. 굴절교정수술 특성상 나이가 젊은 환자들을 대상으로 진행되며 수술 후 큰 불편을 느끼지 않으면 대부분의 환자들이 재내원하지 않기에 2년간 경과 관찰한 환자 수는 많지 않았다. 각막 교차결합술이 각막내피세포에 큰 영향을 주지 않는다는 보고가⁶ 있으나, 본 연구에서 각막내피세포검사는 추가적으로 하지 않았고 본 연구에서 시행한 자외선A나 리보플라빈으로 인한 내피 세포독성은 과거 연구들에 비추어 보아 우려되지 않을 것으로 사료된다. 또한 각막곡률의 변화를 각막지형도를 통하여 각막 전후면의 변화를 함께 확인하지 못한 제한점이 있다.

결론적으로 상대적으로 많은 각막절삭량과 술 전 평가시 각막확장증 고위험군에서 시행한 아베드로라섹 환자 수술은 2년간의 경과 관찰 기간 동안 라섹만 시행한 환자군과 비슷한 안정성을 볼 수 있었다. 결과에서 볼 수 있듯이 절삭량이 상대적으로 많았음에도 동등한 시술의 안정성을 나타낸 것이 아베드로라섹수술이라면, 같은 절삭량과 각막두께에서 이 시술이 안정성과 효용성에서 상대적 우위를 가질 수 있을 것으로 생각한다. 하지만 추가적인 비용과 시술 후 나타날 수 있는 각막혼탁 및 각막내피세포에 대한 영향 등을 고려할 때, 각막확장증 고위험군에 한하여 시행하는 것이 더 합리적이라고 생각한다. 2년 이상의 보다 장기적인 연구를 통하여 실제 근시퇴행과 각막곡률의 장기 변화에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Lee EJ, Lim DH, You JY, et al. Clinical outcome of retreatment after refractive surgery. J Korean Ophthalmol Soc 2015;56:180-9.
- 2) Taneri S, Feit R, Azar DT. Safety, efficacy, and stability indices of LASEK correction in moderate myopia and astigmatism. J Cataract Refract Surg 2004;30:2130-7.
- 3) Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: a systematic review. Ophthalmologica 2014;232:10-27.
- 4) Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. J Cataract Refract Surg 2003;29:1780-5.
- 5) Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, et al. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. Am J Ophthalmol 2012;153:24-8.
- 6) Hersh PS, Stulting RD, Muller D, et al. United States multicenter clinical trial of corneal collagen crosslinking for keratoconus treatment. Ophthalmology 2017;124:1259-70.
- 7) Kanellopoulos AJ. Long-term safety and efficacy follow-up of prophylactic higher fluence collagen cross-linking in high myopic laser assisted in situ keratomileusis. Clin Ophthalmol 2012;6:1125-30.
- 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.
- 9) 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.
- 10) Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, Stulting RD. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. Ophthalmology 2008;115:37-50.
- 11) Lee H, Kang SY, Ha BJ, et al. Comparison of outcomes between combined transepithelial photorefractive keratectomy with and without accelerated corneal collagen cross-linking: a 1-year study. Cornea 2017;36:1213-20.
- 12) Sachdev GS, Ramamurthy S, Dandapani R. Comparative analysis of safety and efficacy of photorefractive keratectomy versus photorefractive keratectomy combined with crosslinking. Clin Ophthalmol 2018;12:783-90.
- 13) Hyun SY, Lee SJ, Kim JH. Visual outcomes after SMILE, LASEK, and LASEK combined with corneal collagen cross-linking for high myopic correction. Cornea 2017;36:399-405.
- 14) Hwang HS, Lee HJ, Lee SJ, Kim JH. Visual outcomes after three different surgical procedures for correction of refractive error in patients with thin corneas. Int J Ophthalmol 2020;13:970-7.
- 15) Kim BK, Mun SJ, Choi HT, et al. Comparison of the early clinical outcomes between combined SMILE and collagen cross-linking versus SMILE. J Korean Ophthalmol Soc 2017;58:1122-30.
- 16) 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.
- 17) Chayet AS, Assil KK, Montes M, et al. Regression and its mechanisms after laser in situ keratomileusis in moderate and high myopia. Ophthalmology 1998;105:1194-9.
- 18) Kamiya K, Miyata K, Tokunaga T, et al. Structural analysis of the cornea using scanning-slit corneal topography in eyes undergoing excimer laser refractive surgery. Cornea 2004;23(8 Suppl):S59-64.

- 19) Tuft SJ, Gartry DS, Rawe IM, Meek KM. Photorefractive keratectomy: implications of corneal wound healing. Br J Ophthalmol 1993;77:243-7.
- 20) Alhayek A, Lu PR. Corneal collagen crosslinking in keratoconus and other eye disease. Int J Ophthalmol 2015;8:407-18.
- 21) 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.
- 22) Ohana O, Kaiserman I, Domniz Y, et al. Outcomes of simultaneous photorefractive keratectomy and collagen crosslinking. Can J Ophthalmol 2018;53:523-8.
- 23) Mastropasqua L. Collagen cross linking: when and how? A review of the state of the art of the technique and new perspectives. Eye Vis (Lond) 2015;2:19.
- 24) Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol 2003;135:620-7.

= 국문초록 =

가속 각막 교차결합술과 라섹 병합 수술의 장기간 효용성과 안정성

목적: 가속 각막 콜라겐 교차결합술을 함께 시행한 라섹(아베드로라섹) 환자군과 라섹수술을 단독으로 시행한 환자들을 2년간 경과 관찰하여 효용성과 안정성을 비교 평가하였다.

대상과 방법: 후향적 연구로 아베드로라섹 19명 38안, 대조군인 라섹 17명 34안을 대상으로 2년간 추적 관찰하여 나안시력의 변화, 구면렌즈대응치의 변화, 각막곡률도의 변화, 술 후 각막 염증의 유무 등을 비교, 분석하였다.

결과: 수술 전 두 군 간의 구면렌즈대응치($p<0.05$)와 중심각막두께($p<0.05$)는 유의한 차이를 보였다. 아베드로라섹군과 라섹 환자군의 나안시력은 수술 후 2년간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 구면렌즈대응치와 각막곡률도의 변화에도 술 후 2년간의 경과 관찰에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 2년째 구면렌즈대응치는 아베드로라섹군 92%에서 ± 0.25 디옵터, 라섹수술을 받은 환자 90.2%에서 ± 0.5 디옵터 이내에 있었으며 두 군 모두 높은 시력 예측도를 보였다. 아베드로라섹군과 라섹 환자군 간 시간의 영향을 보정한 상태에서 수술 방법 차이에 따른 수평각막곡률값($p=0.38$)과 수직각막곡률값($p=0.56$)은 유의한 차이가 없었다. 아베드로라섹 환자군 중 21%에서 주변부 각막 염증이 관찰되었으나 시력저하나 각막확장증은 관찰되지 않았다.

결론: 2년간의 장기 경과 관찰 기간 동안 아베드로라섹과 라섹을 시행한 두 환자군 간의 유의한 차이는 보이지 않았고, 두 시술 모두 안정성과 효용성이 있어 효과적인 근시교정수술 방법으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2021;62(4):439-446〉

윤이상 / Yi Sang Yoon

김안과병원
Kim's Eye Hospital