



의료기술재평가보고서 2019

각막교차결합술의 안전성 및 유효성 평가



의료기술재평가보고서 2019

각막교차결합술의 안전성 및 유효성 평가

각막교차결합술의 안전성 및 유효성 평가

2019. 10.

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NECA-R-19-001-20)의 일환으로 수행한 연구 사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

의료기술재평가사업 총괄

최인순 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 본부장

연 구 진

담당연구원

황성희 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 연구원

부담당연구원

박지정 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 부연구위원

차례

I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1. 평가대상 의료기술	1
1.2. 질병 및 현존하는 의료기술	4
1.3. 국내·외 급여현황	9
II. 평가 방법	11
1. 체계적 문헌고찰	11
1.1. 개요	11
1.2. PICO-T(timing)S(study design)	12
1.3. 문헌검색	13
1.4. 문헌선정	14
1.5. 비돌림 위험 평가	14
1.6. 자료추출	15
1.7. 자료합성	15
1.8. 근거수준 평가	15
1.9. 위원회 운영	16
III. 평가결과	17
1. 문헌선정 결과	17
1.1. 문헌선정 개요	17
1.2. 선정 문헌 특성	19
1.3. 비돌림 위험 평가 결과	20
2. 분석 결과	22
2.1. 안전성	22
2.2. 유효성	27
3. GRADE 수행 결과	50
3.1. 원추각막	50
3.2. 각막확장증	53
3.3. 원추각막 및 각막확장증	53
IV. 요약 및 결론	55
1. 평가결과 요약	55
1.1. 문헌선정 결과	55
1.2. 안전성 결과	55
1.3. 유효성 결과	56
1.4. GRADE 결과	60
2. 결론	61
V. 참고문헌	63
VI. 부록	67
1. 소위원회	67
2. 문헌검색 전략	68
3. 최종 선택문헌	72
4. 배제문헌 목록	73

표차례

표 1. 각막교차결합술의 국내 적용사례	3
표 2. 해당기술의 기본정보	9
표 3. 미국 CPT book(2016)	10
표 4. 호주 Medicare Benefits Schedule(MBS)(2019.7.)	10
표 5. 해당기술의 행위정의	11
표 6. PICO-TS 세부 내용	12
표 7. 국내 전자 데이터베이스	13
표 8. 국외 전자 데이터베이스	13
표 9. 선택배제 기준	14
표 10. Risk of Bias 평가 도구	14
표 11. 각막교차결합술 선정 문헌 특성	19
표 12. [원추각막] 각막교차결합술 안전성 비교(측정시점 3개월 미만)	23
표 13. [원추각막] 각막교차결합술 안전성 비교(측정시점 3개월 이상)	26
표 14. [각막확장증] 각막교차결합술 안전성 비교	27
표 15. [원추각막] 각막곡률측정치 비교	30
표 16. [원추각막] 구면렌즈대응치 비교	33
표 17. [원추각막] 굴절원주 비교	35
표 18. [원추각막] 각막두께 비교	37
표 19. [원추각막] 나안시력 비교	40
표 20. [원추각막] 최대교정시력 비교	42
표 21. [각막확장증] 각막곡률측정치 비교	44
표 22. [각막확장증] 구면렌즈대응치 비교	44
표 23. [각막확장증] 나안시력 비교	45
표 24. [각막확장증] 교정시력 비교	45
표 25. [원추각막 및 각막확장증] 각막곡률측정치 Sham 비교	46
표 26. [원추각막 및 각막확장증] 각막곡률측정치 Control 비교	47
표 27. [원추각막 및 각막확장증] 구면렌즈대응치 비교	47
표 28. [원추각막 및 각막확장증] 각막두께 Sham 비교	48
표 29. [원추각막 및 각막확장증] 각막두께 Control 비교	48
표 30. [원추각막 및 각막확장증] 나안시력 Sham 비교	49
표 31. [원추각막 및 각막확장증] 나안시력 Control 비교	49
표 32. [원추각막 및 각막확장증] 교정시력 비교	50
표 33. [원추각막] 각막교차결합술 GRADE	51
표 34. [각막확장증] 각막교차결합술 GRADE	53

그림 차례

그림 1. 자외선 A와 리보플라빈에 의한 광역학 교차결합의 원리	2
그림 2~(1). 각막교차결합술 시술 전 각막 구조	2
그림 2~(2). 각막교차결합술 시술 후 각막 구조	2
그림 3. 각막교차결합술 시술방법	4
그림 4. 각막지형도 검사 결과 예시	6
그림 5. PRISMA 흐름도	18
그림 6. Risk of bias graph	20
그림 7. Risk of bias summary graph	21
그림 8. [원추각막] 각막곡률측정치의 forest plot	31
그림 9. [원추각막] 구면렌즈대응치의 forest plot	34
그림 10. [원추각막] 굴절원주의 forest plot	36
그림 11. [원추각막] 각막두께의 forest plot	39
그림 12. [원추각막] 최대교정시력의 forest plot	43

요약문 (국문)

□ 평가배경

각막교차결합술(Corneal Collagen Cross-Linking)은 원추각막 및 의인성 각막확장증 환자를 대상으로 자외선 A 광선을 각막에 조사하여, 각막 실질의 분자결합 구조를 강화시키고 각막의 모양변화를 저지시키기 위한 목적으로 한 시술이다. 동 기술은 2010년 신의료기술평가 결과 ‘각막교차결합술(Corneal Collagen Cross-Linking)’이란 기술명으로 고시되었다(보건복지부 고시 제 2013-129호(2013.8.30.)).

보건복지부는 비급여 항목 485개 기술을 모두 급여 항목으로 전환하기 위해 진행 중에 있으며, 동 기술은 2020년 의사결정 예정 항목 중 신의료기술평가를 받은 기술에 해당한다. 따라서, 이번 의료기술재평가 사업(NR19-001, 연구책임자: 최인순 연구위원)을 수행하면서 각막교차결합술의 안전성 및 유효성 근거를 업데이트 하고자 수행하였다.

□ 위원회 운영

총 5인으로 구성된 소위원회는 2019년 05월 10일부터 2019년 07월 10일까지 약 2개월간 총 3회의 소위원회 운영을 통해 소위원회를 운영하였다.

□ 평가 목적 및 방법

원추각막 및 의인성 각막확장증 환자를 대상으로 각막모양의 변형을 저지시키기 위한 목적으로 시행된 각막교차결합술이 안전하고 유효한 의료기술인지 평가하였다.

각막교차결합술의 평가는 무치료군과의 비교 등을 통해 동 시술 시행에 있어 자외선(UV)에 의한 각막 손상과 시술관련 합병증을 안전성 결과로, 각막형태의 변화(각막곡률 측정치, 구면렌즈대응치, 굴절원주, 각막두께)와 시력변화(나안시력, 최대교정시력)을 유효성 결과로 선정하였다.

각막교차결합술은 KoreaMed를 포함한 5개 국내 데이터베이스와 MEDLINE, EMBASE 및 Cochrane Library의 국외 데이터베이스를 이용하였다. 검색전략을 통해 총 3,400편의 문헌이 검색되었고, 이 중 선택 및 배제기준을 적용하여 총 무작위임상연구시험(RCT) 13편이 최종 평가에 포함되었다.

문헌검색부터 선택기준 적용 및 자료추출까지 각 단계는 모두 소위원회와 아울러 2명의 평가자가 각 과정을 독립적으로 수행하였다. 문헌의 비뮴립 평가는 Cochrane의 RoB(Risk of Bias)를 이용하였으며, 근거수준평가는 GRADE방법을 이용하였다.

□ 평가 결과 및 결론

원추각막 환자를 대상으로 한 각막교차결합술의 안전성은 자외선에 의한 각막손상으로 수술 후 내피세포밀도 감소가 보고되었으나, 소위원회에서는 감소된 수치정도가 내피세포 검사방법의 재현성에 있어서 오차 허용 범위 내에 포함된다는 의견이었다. 시술 관련 합병증으로 경미한 증상(각막혼탁, 각막부종, 각막미란, 염증, 안압 등)을 보고하였으나, 이는 시술 후 단기간에 보이는 증상이며 시간이 지남에 따라 소멸될 것으로 판단하였다. 따라서 본 소위원회에서는 원추각막 환자를 대상으로 한 각막교차결합술이 비교적 안전한 시술로 평가하였다.

원추각막 환자를 대상으로 나안시력을 제외한 유효성지표에 대해 메타 분석한 결과, 비교군에 비해 각막교차결합술을 시행한 군의 각막곡률측정치가 감소, 최대교정시력이 개선되어 유의하게 증상이 호전되었다. 하지만 각막곡률측정치 지표의 경우, 측정시점 3년을 기준으로 3년 미만일 때 문헌 간 이질성이 높게 나와서 해석에 유의할 필요가 있었다. 반면 굴절원주 변화량은 중재군에서 오히려 증가하여 유의하게 호전되지 않았다. 하지만 메타분석에 포함된 2편의 연구 중 1편은 1년, 나머지 1편은 3년의 연구기간을 두어 분석한 결과이므로, 유효성에 대한 결론을 내기 위해서는 더 많은 문헌보고가 이루어져야 가능할 것이다. 구면렌즈대응치와 각막두께에서도 통계적으로 유의하지 않아 호전됨을 보이지 못하였다. 나안시력은 메타분석은 시행되지 않았지만, 언급된 4편 중 3편의 문헌에서 중재군의 나안시력이 더 호전되었다.

의인성 각막확장증 환자를 대상으로 분석한 결과, 비교군에 비해 각막교차결합술을 시행한 군에서 각막곡률측정치의 값이 작았고, 구면렌즈대응치는 숫자 '0'에 가까웠으며, 시력 지표에서는 나안시력 및 교정시력 LogMAR letters 측정값이 높아 증상이 호전 또는 유지되는 것으로 보이나, 통계적으로 유의한 차이를 보고하지 않았다. 문헌이 1편에 불과한 것을 고려하면 유효성에 대한 결론을 내기 위해서는 추후 더 많은 문헌보고가 추가되어야 할 것이다.

원추각막 및 의인성 각막확장증 환자를 대상으로 분석한 결과, 각막교차결합술을 시행한 군에서 시술 후 3개월에 비해 1년 시점에서 각막곡률측정치의 값이 작았고, 각막두께는 커져 증상이 호전 또는 유지되었다. 시력지표에서는 1편의 논문(Hersh et al 2011)에서는 나안시력 및 교정시력은 중재군에서의 나안시력 LogMAR가 3개월에 비해 1년 시점에서 개선되었으며, 나머지 1편(Greenstein et al 2012)의 논문에서도 LogMAR 시력변화량이 감소하여 개선되는 결과를 보였다. 하지만 해당 지표들은 통계적으로 유의한 값을 보고하지 않았다.

각막교차결합술 소위원회는 현재 평가결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

각막교차결합술은 원추각막 환자를 대상으로 각막의 모양변화를 저지시켜 증상을 완화시키는데 안전하고 유효한 기술이라고 볼 수 있다. 또한, 동 시술이 기존의 시술에 비해 비침습적이라는 장점을 가지고 있고, 원추각막 진행을 저지시키는 대안으로 고려할만한 의료기술이라는 의견이었다. 하지만, 의인성 각막확장증 환자에 대해서는 근거가 충분하지 않으므로 더 많은 문헌적 검토가 필요할 것으로 판단하였다.

의료기술재평가위원회는 “각막교차결합술”에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였다(2019.09.20.).

I

서론

1. 평가배경

각막교차결합술(Corneal Collagen Cross-Linking)은 원추각막 및 의인성 각막확장증 환자를 대상으로 자외선 A 광선을 각막에 조사하여, 각막 실질의 분자결합 구조를 강화시키고 각막의 모양변화를 저지시키기 위한 목적으로 한 시술이다. 동 기술은 2010년 신의료기술평가 결과 ‘각막교차결합술(Corneal Collagen Cross-Linking)’이란 기술명으로 고시되었다(보건복지부 고시 제 2013-129호(2013.8.30.)).

보건복지부는 비급여 항목 485개 기술을 모두 급여 항목으로 전환하기 위해 진행 중에 있으며, 동 기술은 2020년 의사결정 예정 항목 중 신의료기술평가를 받은 기술에 해당한다. 따라서, 이번 의료기술재평가 사업(NR19-001, 연구책임자: 최인순 연구위원)을 수행하면서 각막교차결합술의 안전성 및 유효성 근거를 업데이트 하고자 수행하였다.

1.1. 평가대상 의료기술

각막교차결합술은 365nm 파장의 자외선 A 광선을 각막에 조사하여, 각막 실질의 분자결합구조를 강화시켜 각막의 모양변화를 저지시키는 것을 목적으로 한다.

본 기술의 시술방법은 1993년부터 1997년까지 독일의 Spoerl 연구진에 의해 개발되었으며, 1998년 동 시술방법으로 첫 환자를 시술한 바 있다.

가. 시술원리

각막교차결합술의 원리는 UV-X의 발광다이오드(light emitting diodes)에서 365nm 파장의 자외선 A 광선을 생성하는데, 이러한 레이저 파장은 리보플라빈과 자외선이 아미노기 말단의 변화를 가져와 산소유리기를 생성하여 새로운 공유결합을 한다(그림 1). 이러한 원리에 의해 각막 실질의 화학적 분자결합구조를 강화시켜 각막의 강직도 증가 및 모양변화를 저지시키는 것이다(Spoerl et al 2007).

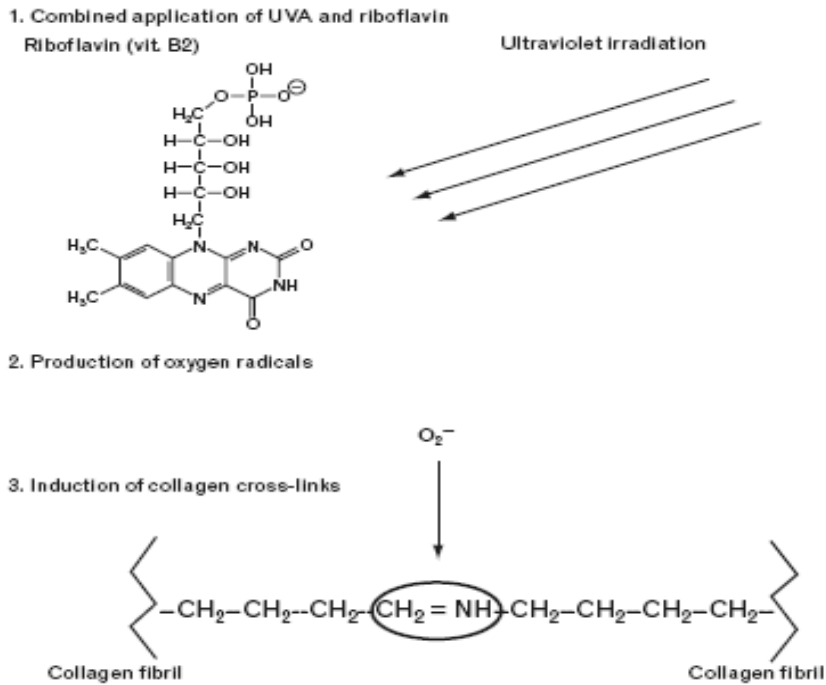


그림 1. 자외선 A와 리보플라빈에 의한 광역학 교차결합의 원리

광화학적으로 교차결합된 콜라겐의 뼈대(골격)는 상호연결된 나노크기의 광섬유로 정밀한 미세구조를 형성하게 된다(그림 2).

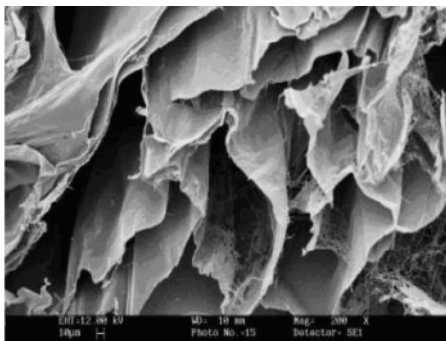


그림 2~(1). 각막교차결합술 시술 전 각막 구조

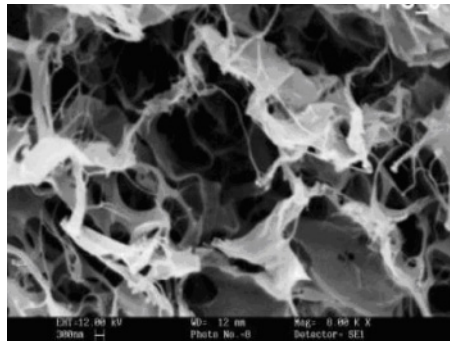


그림 2~(2). 각막교차결합술 시술 후 각막 구조

나. 시술방법

각막교차결합술 수술 소요 시간은 약 2시간 20분이다(Spoerl et al 2007).

- ① 스펙트럼(Speculum)을 이용하여 눈을 고정한 후 Teracaine 1%와 Oxybuprocaine 0.4%를 이용한 국부마취 점안액을 투여함
- ② 상피를 제거하고 Pachymeter를 이용해 각막두께를 측정함
- ③ 약 30분 동안 매 2분마다 Medio-Cross®isotonic 용액(riboflavin solution)을 투여함
- ④ Slit lamp로 관찰하여 노란색으로 착색되었는지 확인한 후 Pachymeter를 이용하여 각막두께를 측정함
- ⑤ UV-X를 환자의 눈에 정확히 약 50 mm 거리에서 30분간 각막에 방사시킴
- ⑥ 치료 동안에 리보플라빈을 매 5분마다 떨어뜨려 주고, 생리식염수는 각막을 적셔주기 위해 매2분마다 떨어뜨려줌
- ⑦ 상피가 완벽히 붙거나 또는 항생연고가 치료용 콘택트렌즈에 충분히 스며들 때까지 항생연고와 안대로 치료함

다. 국내 적용 사례

각막교차결합술이 국내에서 사용된 사례는 [표 1]에서 확인할 수 있다. 3편 모두 동일 연구기관(경희의료원 안과)에서 수행하였다.

표 1. 각막교차결합술의 국내 적용사례

연번	제1저자 (출판연도)	연구유형	연구대상 (명, 안)	연구내용
1	양지호 (2013)	전후연구	진행성 원추각막환자 (14, 15)	-각막교차결합술을 시행 받고 12개월 이상 경과관찰이 가능했던 환자를 대상으로 각막전면뉴이에 따른 각막교차결합술의 결과 분석 시행 -연구대상자 중 각막중심부가 편평해지는 그룹1과 가팔라지는 그룹2로 나누어서 후향적 분석을 시행한 결과, 그룹1에서 임상 및 광학적 결과가 호전됨
2	양지호 (2012)	증례보고	중증 진행 원추각막환자 (2, 4)	-각막교차결합술 시행 후 최대각막곡률치의 결과를 보고 연구대상자 2명 모두 최대각막곡률치는 감소하였지만, 1명에 계서는 각막두께가 얇아지는 소견이 나옴
3	이평 (2011)	전후연구	(양안)진행성 원추각막환자 (10, 10)	-각막교차결합술을 시행 받고 12개월 이상 경과관찰이 가능했던 환자를 대상으로 각막곡률치의 결과 분석 시행 -연구대상자 중 10안 중 5안에서 최대교정시력이 호전되었으며, 4안은 시력이 그대로 유지됨

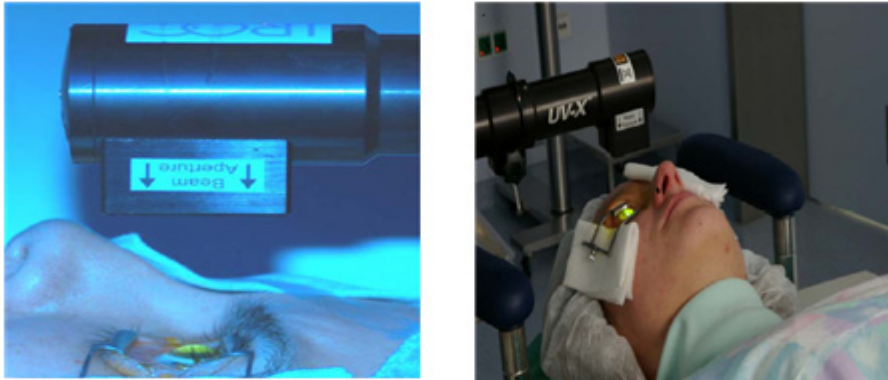


그림 3. 각막교차결합술 시술방법

라. 교과서 및 가이드라인

안과학(김현승 등 2017) 및 각막(한국외안부학회 2013) 임상교과서에 따르면 원추각막의 치료는 초기에는 콘택트렌즈로 시력을 교정한다. 각막 중심 반흔이 없으면서 콘택트렌즈를 착용하기 힘들어하는 경도 혹은 중등도 원추각막 환자의 경우 각막기질 내에 각막링을 삽입하는 기술을 고려할 수 있다. 이 시술은 각막 곡률을 줄임으로써 시력을 회복시킬 수 있다. 원추각막의 진행을 늦추기 위해 각막교차결합술을 시행하기도 한다. 증상이 악화되어 각막이 천공된 경우에는 눈에 압박안대를 하여 천공이 막히기를 기다리거나 각막이식을 한다. 또한, 원추각막 정도가 너무 심하거나 각막흔타 등으로 인해 콘택트렌즈로 시력이 교정되지 않는 경우에도 각막이식을 진행한다.

1.2. 질병 및 현존하는 의료기술

가. 질병의 특성 및 질병부담

1) 원추각막(Keratoconus)

① 증상

원추각막은 약물이나 수술로 완치되지 않는 질환으로 각막기질이 점차 얇아지고 원추형의 각막돌출이 일어나는 비염증성 각막질환이다. 원추각막 발병초기에는 증상을 느끼지 못하지만 점차 진행되면서 먼저 시작된 눈의 근시와 난시가 지속적으로 증가하게 된다. 따라서 시력을 교정하고, 원추각막의 진행을 막아 궁극적인 치료법인 각막이식을 최대한 늦추는 것이 중요한 것으로 보고되고 있다(김국희 등 2008). 주요 증상은 아래와 같다.

- 불규칙한 난시, 중심각막의 반흔 등의 시력장애
- 불규칙한 가위반사
- 하각막의 급경사(inferio corneal steepening)
- 각막신경의 용기
- 중심각막실질의 두께감소
- Stress line, Fleischer's ring

원추각막은 10대에 빈발하고 대부분 양측성(90%)이며 비대칭적으로 시작되며, 두번째 눈의 발병시기는 평균 5년 후이며, 5-7년간 활발히 진행된 후 수년간 잠잠해 지거나 활동기에는 각막의 변화가 너무 빨라 렌즈 처방이 3-4개월마다 교체될수 있다. 원추각막의 진행은 각막의 편평도를 보여주는 각막곡률 측정치를 중심으로 다음의 4단계로 분류된다(서울대학교 의과대학 안과학교실).

- 1단계 : 각막곡률계 측정시 정상, 안경으로 완전 교정, 굴절난시의 정도 증가, 각막곡률계 마이너의 찌그러짐이 나타나지 않거나 약간 나타남
- 2단계 : 각막곡률측정치 45-50D, 명확한 각막의 왜곡, 굴절난시의 증가, 1-4D의 각막 가파름
- 3단계 : 각막곡률측정치 50-55D, 안경교정시력의 저하, 마이어의 왜곡으로 각막곡률 측정 어려움, 5-10D의 각막 가파름, 2-8D의 불규칙 난시, 명확한 원추 모양
- 4단계 : 3단계 징후가 심해짐, 각막 정점부의 반흔, Munson 씨 징후가 나타남

② 원인

원추각막의 발병원인은 정확히 규명되어 있지 않으나 추정요인은 아래와 같다(윤정우 등 1993).

- 다운증후군, 레베르선천흑암시(Leber's congenital amaurosis), 승모판 탈출증
- 아토피
- 눈 비빔(rubbing)
- 콘택트렌즈 착용
- 호르몬 영향

③ 진단

원추각막은 세극등현미경검사 상 중심각막기질의 두께 감소 및 반흔, 상피 기저막에 철분축

적, 하각막의 급경사, 보크트선, 각막신경의 용기 등이 관찰되며 각막지형도 검사가 초기 진단에 이용된다. 이외에도 검영법, 각막만곡도 측정 등 전반적인 안검사가 필요하다(김국희 등 2008).

세극등현미경검사

안구 앞쪽의 전반적인 검사에 늘 사용되며 특히 각막, 수정체의 진찰에 매우 유용하다. 세극등은 특수한 조명장치와 양안입체현미경으로 이루어져 있으며, 보통 10배 혹은 16배로 확대 관찰하나 40배까지의 확대도 가능하다. 조명장치로부터 나오는 빛의 강도, 방향, 크기, 폭을 마음대로 조절할 수가 있으며, 가늘고 긴 빛을 눈에 비추게 되면 각막, 수정체 등이 세극광선에 의해 잘려진 광학절편을 보여주며 그 단면을 현미경을 통해 관찰할 수가 있다(대한안과학회 2002).

각막지형도검사

각막의 표면은 정확히 구면이 아니므로 비디오각막경(videokeratoscope) 등을 이용하여 color code map을 통해 특징적인 형태를 확인할 수 있다. 정상각막의 형상은 중앙에서 주변으로 갈수록 차차 편평해지므로, 축력(axial power)표시의 color code map에서는 중앙이 따뜻한 계열, 주변부가 차가운 계열로 표시되며, 정상 각막의 특징은 중심부는 방사대칭이 있고 주변부로 갈수록 경사가 가파르고 양쪽 눈을 비교하면 대칭이 존재한다. 또한 절대척도에서 2색 이상의 차이가 나면 비대칭이라고 판단하며, bow tie pattern 이 찌그러진 모양을 하는 경우에는 원추각막과 같은 질환과 관련이 있다(대한안과학회 2002).

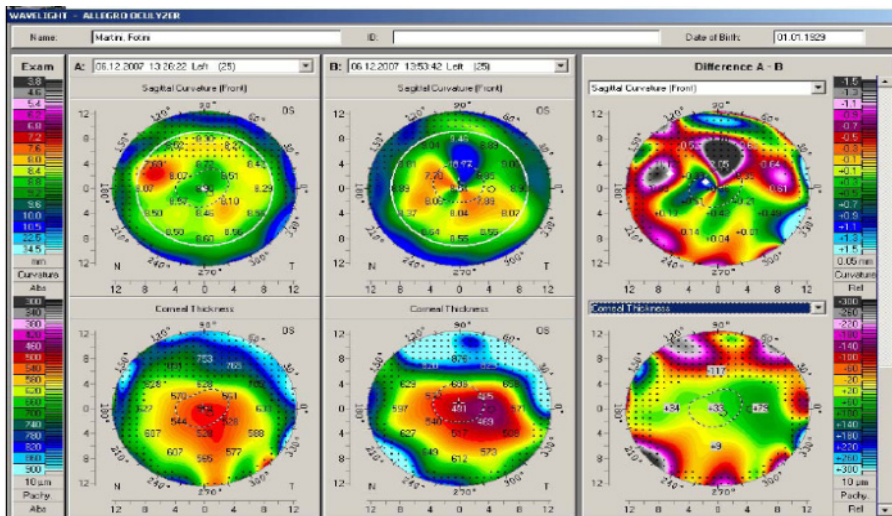


그림 4. 각막지형도 검사 결과 예시

각막곡률검사(각막만곡도측정)

각막곡률검사의 측정기구로서 사용되는 것은 수동각막곡률계와 자동각막곡률계가 있다. 검사원리로서 각막은 일종의 볼록한 반사면이기 때문에 등근 타겟 이미지를 비추면 각막 뒤에 상이 맺히게 되고 각막곡률반경이 가파를수록 맺히는 상의 크기가 작아지고 편평할수록 상의 크기는 커진다. 등근상은 대부분 각막후면에 타원으로 맺히고 장축이 편평한 각막의 축과 일치하며 단축이 가파른 각막의 축과 일치한다. 실제로 각막곡률계는 맺힌 이미지의 중심에서 장축의 길이와 단축의 길이를 측정하며 타겟 이미지의 크기(반지름)와 각막과 타겟과의 거리를 알면 각막곡률반경을 유추할 수 있다(대한안과학회 2002).

각막내피세포검사

각막내피세포검사는 경면 현미경(specular microscope)을 이용한 검사로 생체내의 내피세포를 보다 더 정밀하게 관찰할 수 있다. 투과형의 현미경과는 달리 전방측의 매끄러운 내피의 정확한 반사가 없으면 관찰되지 않는다. 이처럼 각막내피세포검사는 세포의 크기, 모양을 관찰할 수 있으나 3차원적 구조는 평가할 수 없다.

이상소견으로서 검은 부위, 밝은 점 등이 나타날수 있으나 검은 부위가 많다. 이 경우 각막 손상을 의심할 수 있으며, 각막 부종이나 세포손상의 경우에는 몇 개의 세포를 포함하는 국소적인 검은 부위로 나타난다. 창상치유로 인해 세포에 형태학적인 이상을 보이는 경우가 많으며 세포수의 감소로 직결된다. 또한 각각의 세포가 검게 촬영되는 경우 주로 세포 각각의 부종인 경우에 나타난다(대한안과학회 2002).

④ 질병부담

원추각막이 어느 정도 진행되기 전에 환자들이 안과를 찾지 않으므로 원추각막의 발병률은 일반적으로 낮게 추계되며, 우리나라에서 원추각막 호발연령이 20대, 남자가 여자보다 2.5배 정도 발생률이 높고 양측성이 69.2%로 보고한 바 있다. 또한 Kennedy 등은 원추각막 발병률 인구 10만명당 2명으로 보고하였다.(Kennedy et al 1986) 원추각막은 대부분 사춘기 이후에 임상증상이 나타나며 Ihalainen 등은 73.0%가 24세 이전에 발병했음을 보고하였고, Olivares 등은 평균 15.3세에 발병함을 보고한바 있다(Olivares et al 1997; Ihalainen et al 1986).

2) 의인성각막확장증(Latrogenic keratectasia)

라식은 엑시머 레이저 굴절교정 각막절제술(photorefractive keratectomy, PPK)에 비해 통증이 적고 시력 회복이 빠르며 각막혼탁이나 근시로의 이행이 적다는 여러가지

장점으로 중등도 이상의 근시 환자에서 널리 사용되는 수술방법이다. 그러나 수술 후 만들어진 각막절편이 각막의 내구성에 기여하지 못하여 각막확장의 위험을 증가시키는 것으로 보고되고 있으며, 중심부 이탈, 근시의 부족교정, 근시로의 재이행, 중심부 용기, 슬층 각막절편의 이탈, 불완전 각막절제, 감염, 경계면 내의 상피내생 등 다양한 형태의 합병증도 함께 대두되었다(Melki et al 2001).

라식 후에 생기는 각막확장증은 급격한 시력저하와 각막조직의 약화를 유발하는 가장 심각한 합병증 중의 하나로 인식되고 있다. 각막확장증의 발생에 관여하는 직접적인 원인이나 각막의 생화학적 변화에 대해서는 아직 연구단계이나, 수술로 인한 각막의 생화학적 변화와 이에 따른 기계적 장력의 감소로 점진적인 각막돌출 및 확장을 초래할 가능성이 높다고 보고되고 있다(지동현 등 2004).

나. 현존하는 의료기술

1) 콘택트렌즈 착용

현재 원추각막의 시력교정 방법으로 초기에는 안경, 콘택트렌즈 등을 사용하고 콘택트렌즈 착용이 불가능하고 각막 혼탁이 있어 시력교정이 어려운 경우 각막이식을 시행한다. 각막중심부에 심한 각막혼탁이 아니면 대부분의 원추각막의 부정난시는 RGP(Rigid Gas Permeable) 콘택트렌즈로 교정할 수 있다. 과거 우리나라의 경우 원추각막의 콘택트렌즈 장착이 확립되어 있지 않고, 적절한 콘택트렌즈가 보급되지 않아 각막이식 비율이 외국에 비해 높은 것으로 보고한 바 있으나, 최근에는 국내에도 비구면 렌즈나 다중곡률렌즈 등의 특수 렌즈가 소개되고 있다. 그러나 아직까지 다양한 양상의 원추각막에서 어떻게 렌즈를 장착하는 것이 적합한지에 대한 가이드라인이 확립되어 있지 않다(이재림 등 2004).

2) 각막이식술

전층각막이식술(penetrating keratoplasty)은 최근까지 원추각막의 치료에 있어서 표준적인 수술방법으로 간주되어왔으나 수술 후 발생하는 각막내피층의 거부반응이 20~30% 정도에서 발생하며 이식실패의 가장 큰 원인으로 보고된 바 있다. 이러한 전층각막이식술에 대한 대치수술 방법으로서 상층각막성형술(epikeratoplasty)이 1982년 Plano-Lens®를 이용하여 증첩이식(only graft)을 처음 시도하게 되었다. 상층각막성형술의 장점은 수술 시행 후 시력개선이 불량하거나 부작용 발생시 재수술이나 전층각막이식술을 시행할 수 있으며, 안내수술(intraocular surgery)이 아니므로 면역반응, 녹내장,

홍채유착, 낭종성 황반부 부종, 백내장 등의 합병증에 대한 위험이 적다. 또한 수술 방법이 간편하고 표층각막이식과 비교하여 수술중 각막의 중심부를 손상시키지 않는다는 점 등이 있다(신민철 등 1990).

3) 각막내링삽입술

각막내링삽입술은 경도 및 중등도 근시환자의 시력교정을 위해 개발된 것으로 PMM(Polymethylmethacrylate) 재질의 직경 0.1-0.35mm 인 160도의 가변성 호(arc) 모양의 링을 각막 내에 삽입하여 교정하는 시술이며, 각막의 변형을 줄이고 시력을 향상시켜 환자의 만족도를 높이기 위한 시술로 각막이식을 대체하기 위한 시술로 소개되고 있다(Colin et al 2002). 수술 후 합병증 발생률은 3.0-39.0%로 주된 합병증은 링의 이동과 돌출, 후광 및 섬광 등 시력증상과 각막염 등의 감염으로 보고된 바 있다(MSAC 2007).

원추각막 환자를 대상으로 한 각막내링삽입술(건강보험심사평가원 2009)의 비무작위 임상시험연구 1편에서는 각막이식과 비교 시 안전하였으며, 각막의 변형을 교정하는 효과는 떨어지나 난시 교정에 더 효과적인 것으로 보고되었고, 28편의 전후연구에서도 수술 후 각막지형도 결과와 시력이 일관적으로 향상되었으며 안전성에도 문제가 없는 것으로 평가되어 원추각막 환자를 대상으로 시행할 경우 콘택트렌즈 부적응을 보이는 1-3단계 진행성 원추각막 환자에게 있어 안전하고 유효한 근거가 있는 것으로 평가된바 있다(각막곡률측정치 평균변화 정도: 1.6-6.7D 향상; 구면렌즈대응치 평균변화 정도: 0-4.4D 향상; 굴절원주 평균변화 정도: 0.3-2.7D 향상).

1.3. 국내외 급여현황

가. 국내

동 기술은 국내에서 2010년 신의료기술평가를 받은 후, 2013년에 비급여 목록에 등재되었다.

표 2. 해당기술의 기본정보

분류번호	코드	분류
조-669	SZ669	각막교차결합술 Corneal Collagen Cross-Linking

*출처: 보건복지부 고시 제 2013-129호(2013.8.30)

나. 국외

미국, 호주에 대한 보험등재여부를 표 3, 표 4에 정리하였다.

표 3. 미국 CPT book(2016)

CPT 코드	Descriptor
0402T	Collagen cross-linking of cornea (including removal of the corneal epithelium and intraoperative pachymetry when performed) **Do not report 0402T in conjunction with 65435, 69990, 76514

표 4. 호주 Medicare Benefits Schedule(MBS)(2019.7.)

Item Num	Descriptor
42652	Corneal collagen cross linking, on a person with a corneal ectatic disorder, with evidence of progression—per eye. (Anaes)

II

평가방법

1. 체계적 문헌고찰

1.1. 개요

가. 행위정의

표 5. 해당기술의 행위정의

구분	내용
행위명	각막교차결합술(Corneal Collagen Cross-Linking)
보험분류번호	조-669
수가(보험ED)코드	SZ669
행위코드	D0749
급여여부	비급여
적용일자	2013.9.1.
관련근거	보건복지부 고시 제2013-129호(2013.8.20.)
정의 및 적응증	〈실시목적〉 원추 각막의 각막변형 저지
실시방법	〈실시방법〉 ① 스펙트럼(Speculum)을 이용하여 눈을 고정한 후 Teracaine 1%와 Oxybuprocaine 0.4%를 이용한 국부마취 점안액을 투여함 ② 상피를 제거하고 Pachymeter를 이용해 각막두께를 측정함 ③ 약 30분 동안 매 2분마다 Medio-Cross®isotonic 용액(riboflavin solution)을 투여함 ④ Slit lamp로 관찰하여 노란색으로 착색되었는지 확인한 후 Pachymeter를 이용하여 각막두께를 측정함 ⑤ UV-X를 환자의 눈에 정확히 약 50 mm 거리에서 30분간 각막에 방사시킴 ⑥ 치료 동안에 리보플라빈을 매 5분마다 떨어뜨려 주고, 생리식염수는 각막을 적셔주기위해 매2분마다 떨어뜨려줌 ⑦ 상피가 완벽히 붙거나 또는 항생연고가 치료용 콘택트렌즈에 충분히 스며들 때까지 항생연고와 안대로 치료함

나. 개요

각막교차결합술에 대한 안전성 및 유효성 평가는 체계적 문헌고찰 방법론에 의해 수행되었으며, 세부방법은 동 시술의 평가목적에 고려하여 「각막교차결합술 소위원회(이하 '소위원회'라 함)」의 심의를 거쳐 확정하였다.

1.2. PICO-T(timing)S(study design)

동 기술의 평가는 2010년 기 평가된 기술에 대한 재평가 건으로 당시 확정된 PICO를 초안으로 하여 제 1차 소위원회에서 논의한 후, 수정된 의견에 대해 합의를 도출하고 그 내역을 확정하였다.

표 6. PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	<ul style="list-style-type: none"> - 원추각막 환자(keratoconus) - 의인성 각막확장증 환자(iatrogenic keratectasia) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 라식 등 굴절교정수술 후 나타난 각막확장증 환자
Intervention(중재법)	<ul style="list-style-type: none"> - 각막교차결합술(corneal collagen cross-linking)
Comparators(비교치료법)	<ul style="list-style-type: none"> - 각막이식술(keratoplasty) - 각막내링삽입술(intra corneal rings) - 무치료군
Outcomes(결과변수)	<ul style="list-style-type: none"> - 안전성 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 자외선(UV)에 의한 각막 손상(예: 각막내피세포독성, 내피세포수, 백내장 등) ▪ 시술관련 합병증 및 부작용(예: 통증, 각막부종, 각막괴양, 각막두꺼이상, 안압 등) - 유효성: 의료결과에의 영향 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 각막형태의 변화: 각막지형도 결과(topographic finds) <ul style="list-style-type: none"> · 각막곡률측정치(keratometry value) · 구면렌즈대응치(spherical equivalent) · 굴절원주(refractive cylinder) · 각막두께(corneal thickness) ▪ 시력변화 <ul style="list-style-type: none"> · 나안시력(Uncorrected Visual Acuity, UCVA) · 최대교정시력(Best-Corrected Visual Acuity, BSCVA)
Time(추적기간)	<ul style="list-style-type: none"> - 제한두지 않음
Study type(연구유형)	<ul style="list-style-type: none"> - 무작위배정 임상시험(RCT)

1.3. 문헌검색

문헌은 현재 가용할 수 있는 데이터베이스 범위 내에서 국내와 국외로 나누어 수행되었다. 사용된 데이터베이스는 다음과 같으며 각 데이터베이스의 검색 내역은 부록 2 ‘문헌 검색 전략’(77 page)에 자세히 기술하였다.

가. 국내

국내 검색 문헌은 아래에 기술된 5개의 인터넷 검색 데이터베이스를 이용하였다. 기존 보고서 「HTA-2010-11, 각막교차결합술. 2010」의 최종검색 일자가 2009년 5월 25일이라는 점을 감안해, 최소 6개월의 기간을 겹치게 하여 2008년부터 문헌을 검색하였다. 1차 검색일은 2019년 4월 19일이었으며, 이후 데이터베이스 별 특성을 파악하고 검색어를 확정하여 2019년 5월 23일 최종검색을 완료하였다.

표 7. 국내 전자 데이터베이스

검색원	웹주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
National Digital Science Library(NDSL)	http://scholar.ndsl.kr/

나. 국외

국외문헌 데이터베이스는 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE검색 문헌은 아래에 기술된 5개의 인터넷 검색 데이터베이스를 이용하였다. 1차 검색일은 2019년 3월 22일이었으며, 이후 데이터베이스 별 특성을 파악하고 검색어를 확정하여 2019년 5월 23일 최종검색을 완료하였다.

표 8. 국외 전자 데이터베이스

검색원	웹주소
Ovid-MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid-Embase	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTAL)	http://thecochraneLibrary.com

1.4. 문헌선정

동 기술의 평가는 2010년 기 평가된 기술에 대한 재평가 건으로 당시 확정된 PICO를 초안으로 하여 제 1차 소위원회에서 논의한 후, 수정된 의견에 대해 합의를 도출하고 그 내역을 확정하였다.

표 9. 선택배제 기준

구분	내용
선택기준(inclusion criteria)	각막교차결합술이 수행된 연구
	원추각막, 각막확장증 환자를 대상으로 한 연구
배제기준(exclusion criteria)	한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구
	동물 실험(non-human) 및 전임상시험 연구(pre-clinical studies)
	원저(original article)가 아닌 연구(non-systematic reviews, editorial, letter, comment, opinion pieces, review, congress or conference material, guideline, note, news article, abstract, etc.)

1.5. 비뚤림 위험 평가

기술의 비뚤림 위험 평가는 문헌이 무작위배정임상연구(RCT)일 경우 Cochrane의 Risk of Bias(RoB)를 사용하였다(Higgins et al., 2011). Cochrane의 Risk of Bias는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. 평가결과 'low'이면 비뚤림 위험이 적은 것으로 판단한다. 문항은 적절한 순서생성방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비재원 출처, 병용 치료법의 차이 등을 확인하여 평가한다.

표 10. Risk of Bias 평가 도구

비뚤림 유형	Cochrane RoB 평가항목	평가결과
선택 비뚤림(Selection bias)	무작위배정 순서생성(Sequence generation)	낮음/불확실/높음
	배정은폐(Allocation concealment)	
실행 비뚤림(Performance bias)	눈가림 수행(Blinding of participants, personnel)	
결과확인 비뚤림(Detection bias)	결과 평가에 대한 눈가림 수행(Blinding of outcome assessment)	

비뚤림 유형	Cochrane RoB 평가항목	평가결과
탈락 비뚤림(Attrition bias)	불완전한 결과자료(Incomplete outcome data)	
보고 비뚤림(Reporting bias)	선택적 결과보고(Selective outcome reporting)	
기타 비뚤림(Other bias)	기타 잠재적 비뚤림(Other bias): 병용치료법, Industrial funding source	

1.6. 자료추출

선택된 문헌에서의 자료추출은 사전에 확정한 부록 ‘자료추출 기본서식’의 서식을 활용하여 2명 이상의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 자료추출 한 내용에 있어 의견의 불일치가 있을 경우 제 3자와의 논의를 통해 합의하며, 추출내용으로는 연구설계, 수행 시술, 연구도구, 추적검사, 안전성 결과, 유효성 결과 등이 포함되었다.

1.7. 자료합성

연구결과는 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하여 제시하였다. 메타분석 수행시 자료합성, 이질성 검정을 시행하고 통계분석은 RevMan 5.3을 사용하였다.

이질성이 높은 결과($I^2 > 50%$)는 하위군 분석을 수행하였으며, 특히 유효성 각막곡률측정치, 구면렌즈대응치, 각막두께 지표에서 이질성이 높게 나타나는 이유는 장기추적 관찰 결과를 보고한 연구 때문인 걸로 판단하여(소위원회 의견 수렴 결과) 추적관찰 기간에 따라 3년 미만/3년 이상으로 구분하여 하위군 분석을 수행하였다.

1.8. 근거수준 평가

최종 선정된 문헌을 대상으로 GRADE(Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) 방법에 따라 근거수준을 평가하였다. GRADE는 문헌의 질을 평가하여 근거수준을 결정하는 것이 아니라 개별 결과를 중심으로 근거수준을 결정한다는 특징이 있다. 우선 개별 결과의 중요도를 ‘매우 중요함(Critical)’, ‘중요함(Important)’, ‘중요하지 않음(Low)’으로 구분하고 근거요약 및 근거 수준 평가 결과를 제시할 때에는 ‘매우 중요함(Critical)’과 ‘중요함(Important)’에 해당하는 결과만 활용한다. 근거수준은 연구설계, 비뚤림 위험, 비일관성, 비직접성, 비정밀성, 기타 고려사항 등을 통해 결정된다.

1.9. 위원회 운영

가. 소위원회

각막교차결합술 소위원회는 안과 4인 근거기반의학 1인으로 구성하고, 2019년 5월 10일 제 1차 소위원회를 개최하여 위원장을 선출하였다.

소위원회는 모두 3차 개최되었으며 위원들은 연구계획서 작성부터 PICO 형식에 의한 검색어 선정, 선택 및 배제 기준 등 모든 부분에 참여하여 객관적인 전문가 자문을 수행하였다. 또한 3차 소위원회를 진행한 후, 최종 보고서 검토를 서면자문으로 받았다.

위원회 운영에 대한 세부사항은 부록 1 ‘소위원회’(76 page)에 자세히 기술하였다.

III

평가결과

1. 문헌선정 결과

각막교차결합술 평가는 원추각막 환자와 의인성 각막확장증 환자에 따라 안전성과 유효성을 구분하여 시행하였다.

1.1. 문헌선정 개요

문헌검색 전략에 의해 검색된 문헌은 총 3,400편으로 국내문헌 378편, 국외문헌 3,032편이었다. 중복된 문헌 1,121편을 제외한 2,289편을 토대로 2명의 평가자가 각각 독립적으로 선택 및 배제기준에 따라 문헌선정을 수행하였다. 검토대상 문헌 2,289편 중 제목을 활용한 1차 문헌선택을 통해 959편, 초록을 활용한 2차 문헌선택을 통해 1,256편이 배제되었다. 2차 선택배제 대상 문헌 74편 중 원문을 활용한 3차 문헌선택을 통해 61편의 문헌이 배제되었다. 3차 문헌선택을 통해 선정된 문헌은 소위원회에서 최종 검토하였으며, 총 13편의 문헌을 각막교차결합술의 안전성 및 유효성 평가를 위한 최종 선정 문헌으로 결정하였다. 최종선정 문헌 13편 중 1편은 기존 신의료기술평가 시 활용된 문헌 1편을 포함하고 있다. 문헌선정과 관련한 PRISMA 흐름도는 (그림 5)와 같다.

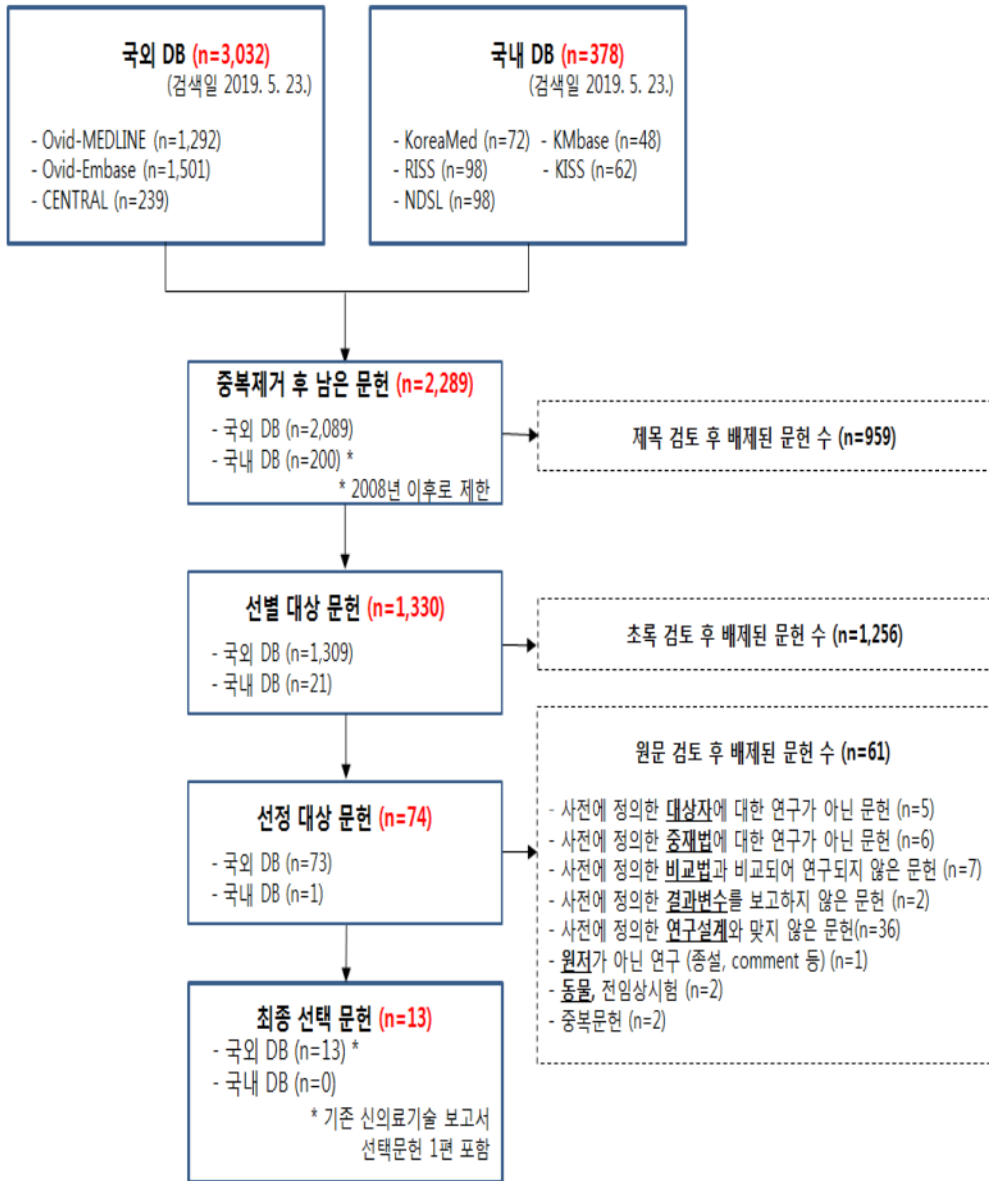


그림 5. PRISMA 흐름도

1.2. 선정 문헌 특성

각막교차결합술의 안전성 및 유효성 평가에 대한 문헌은 총 13편이었다. 연구장소는 미국, 파키스탄, 뉴질랜드 등으로 다양하였으며, 연구유형은 PICO에 따라 모두 무작위임상연구시험(RCT) 연구였다. 대상질환으로 구분했을 때 원추각막이 9편, 각막확장증 1편, 원추각막 및 각막확장증이 혼재되어 보고된 문헌 3편이었다. 비교법으로 구분했을 때 어떤 치료도 받지 않는 무치료군이 7편, 리보플라빈 점안제를 넣은 Sham이 4편, 비교법이 2개인 문헌이(무치료군과 Sham) 2편이었다. 동일 환자를 대상으로 환자의 다른 한쪽 눈을 비교법으로 둔 연구가 있었으며, 해당 문헌은 8편이었다. 선정된 문헌의 특성은 표 11과 같다.

표 11. 각막교차결합술 선정 문헌 특성

연번	연구 유형	저자 (출판연도)	연구 국가	대상환자	비교법	비고
1	RCT	Hersh et al (2017)	미국	각막확장증	Sham Control: received riboflavin alone	
2	RCT	Hersh et al (2017)	미국	원추각막	Sham Control: received riboflavin alone	
3	RCT	Malik et al (2017)	파키스탄	양측 진행성 원추각막	무치료군	다른 한 쪽 눈
4	RCT	Kim et al (2016)	뉴질랜드	양측 진행성 원추각막	무치료군	다른 한 쪽 눈
5	RCT	Lang et al (2015)	독일	원추각막	Sham Control: fluorescein 인약을 2분마다 떨어뜨리고 blue light에 방사	
6	RCT	Sharma et al (2015)	인도	원추각막	Sham Control: received riboflavin alone	
7	RCT	Seyedian et al (2015)	이란	양측 진행성 원추각막	무치료군	다른 한 쪽 눈
8	RCT	Wittig-Silva et al (2014)	호주	진행성 원추각막	무치료군	
9	RCT	Greenstein et al (2012)	미국	라식 후 진행성 원추각막 및 각막확장증	무치료군	다른 한 쪽 눈
10	RCT	O'Brart et al (2011)	영국	조기/ 중등도의 양측 진행성 원추각막	무치료군	다른 한 쪽 눈

연 번	연구 유형	저자 (출판연도)	연구 국가	대상환자	비교법	비고
11	RCT	Hersh et al (2011)	미국	원추각막 및 각막확장증	① Sham Control: received riboflavin alone ② Control: 무치료군	① 3 arms study ② 다른 한 쪽 눈
12	RCT	Greenstein et al (2011)	미국	원추각막 및 각막확장증	① Sham Control: received riboflavin alone ② Control: 무치료군	① 3 arms study ② 다른 한 쪽 눈
13	RCT	Wttig-Silva et al (2008)	호주	원추각막	무치료군	① 기존 신의료기술 선택무헌 ② 다른 한 쪽 눈

1.3. 비뚤림 위험 평가 결과

연구에 최종선택된 문헌에 대해 비뚤림 위험평가를 수행하였다. Cochrane에서 개발한 Risk of Bias(RoB)를 이용하여 무작위 배정순서, 배정순서 은폐, 연구참여자/연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 결과보고, 민간연구비 지원 비뚤림의 7가지 평가 영역에 대해 Low, Unclear, High의 3등급으로 평가하였다. 평가결과 및 요약 그래프는 (그림 6과 그림 7)에 제시하였다.

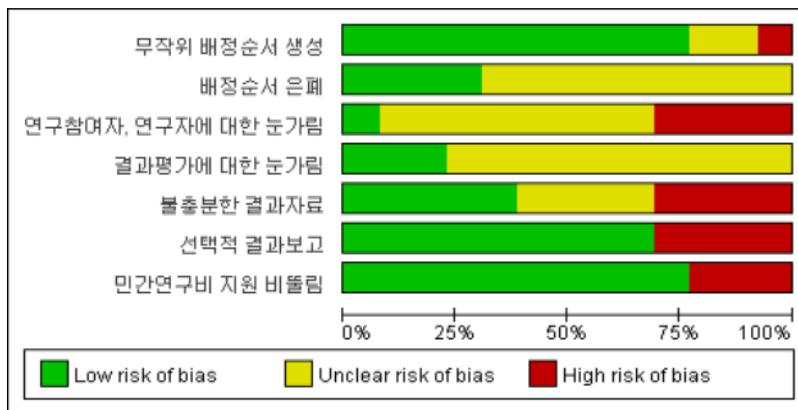


그림 6. Risk of bias graph

	배정순서 위험	선택적 결과보고 위험	연구참여자, 연구자에 대한 눈가림	결과평가에 대한 눈가림	연구결과 해설 위험	선택적 결과보고 위험	민간연구비 지원 위험
Greenstein 2011	?	?	?	?	?	+	+
Greenstein 2012	?	?	?	?	+	+	+
Hersh 2011	+	+	+	?	?	+	+
Hersh 2017a	+	+	+	?	+	+	+
Hersh 2017b	+	+	+	?	+	+	+
Kim 2016	+	?	?	?	+	+	+
Lang 2015	+	?	+	+	+	+	+
Malik 2017	+	?	?	?	?	+	+
O'Brart 2011	+	+	?	+	?	+	+
Seyedian 2015	+	?	?	?	+	+	+
Sharma 2015	+	?	?	+	+	+	+
Wittig-Silva 2008	+	?	?	?	+	+	+
Wittig-Silva 2014	+	?	+	?	+	+	+

그림 7. Risk of bias summary graph

총 13편 문헌에 대한 7가지 평가 영역별 비틀림 평가 결과(그림 6), 무작위 배정순서 생성, 선택적 결과보고 그리고 민간연구비 지원 항목에 대해서는 Low등급이 50%이상 차지하였고, 따라서 비틀림이 낮았다. 결과평가에 대한 눈가림, 연구참여자/연구자에 대한 눈가림 그리고 배정순서 은폐 항목에 대해서는 Unclear등급이 50%이상 차지하였고, 따라서 비틀림이 불확실하였다. 눈가림 부분에서 불확실의 비중이 높았는데 이러한 비틀림 위험은 대부분의 중재결과가 객관적이어서 영향을 줄 가능성은 작았다. 불충분한 결과자료 항목에 대해서는 비틀림의 높고 낮음에 대한 비율이 비슷하였다.

13편 문헌 각각에 대한 비틀림 평가결과(그림 7), 13편 중 6편에서는 Low등급(Hersh et al 2011, Hersh et al 2017a, Lang et al 2016, O'Brart et al 2011, Sharma et al 2015, Wittig-Silva et al 2014), 4편에서는 Uncertain등급(Greenstein et al 2011, Greenstein et al 2012, Kim et al 2016, Malik et al 2017) 1편에서는 High등급의 개수가 더 많았으며,(Hersh et al 2017b), 2편에서는 Low등급과 Uncertain등급의 개수가 각각 3개씩 같았다(Seyedian et al 2015, Wittig-Silva et al 2008). 더 자세한 결과는 부록 '비틀림 위험 평가'를 참고하면 된다.

2. 분석결과

2.1. 안전성

가. 개요

각막교차결합술의 안전성은 소위원회에서의 논의를 바탕으로 자외선에 의한 각막손상, 시술관련 합병증 및 부작용을 평가하였다. 자외선에 의한 각막손상으로 내피세포 수 감소, 내피세포밀도 감소 등을 포함하며, 시술관련 합병증은 각막흔탁, 각막미란, 각막부종, 각막선, 염증, 안압 등을 포함하여 평가하였다.

각막교차결합술의 안전성 지표에 대해 대상자별로 기술하였다. 3개월 미만 시점에서 측정된 안전성 지표는 단기 결과에 기술하였으며, 3개월 이상 시점은 장기 결과에 기술하였다.

나. 원추각막

1) 단기

원추각막 환자에서 각막교차결합술의 안전성(단기)은 원추각막 문헌 9편 중 1편의 문헌에서는 자외선에 의한 각막손상 및 시술관련 합병증에 대해 보고되지 않았다. 나머지 8편의 문헌 중 1편의 문헌에서 자외선에 의한 각막손상 관련 부작용으로 내피세포 수 변화에 대해 보고하였다. 또한 8편의 문헌에서 시술관련 합병증으로 각막흔탁, 각막미란, 안압, 불완전한 재상피화, 각막경계선, 각막부종 및 작은 중심부근 침윤, 상피 및 침윤과 전방 염증, 안구전방 염증에 대해 보고하였다.

자외선에 의한 각막손상

Sharma et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 42명(43안)을 대상으로 23안에는 각막교차결합술을 시행하고, 20안에는 자외선을 방사하지 않고, 상피 제거 후 리보플라빈 점안제를 넣었다. 연구기간 동안 내피세포 수의 변화에 대해 통계적으로 유의한 차이가 없었다(표 12).

시술관련 합병증

Kim et al(2016)의 연구에서는 원추각막환자 36명(72안)을 대상으로 한쪽 눈(36안)에는 각막교차결합술을 시행하였고, 다른 한쪽 눈(36안)에는 시행하지 않았다. 시술 1개월 후 중재군 36명 중 11명의 환자에서 각막흔탁이 발생하였다(표 12).

Lang et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 29명(29안)을 대상으로 15명(15안)에는 각막교차결합술을 시행하고, 14명(14안)에는 상피를 제거하지 않고, 30분 동안 fluorescein 안약을 2분마다 떨어뜨리고 blue light에 방사하였다. 연구기간 동안 중재군 15명 중 15명, 비교군 14명 중 4명의 환자에서 각막혼탁이 발생하였다. 이는 중재군과 비교군간의 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 또한 중재군 15명 중 14명, 비교군 14명 중 3명의 환자에서 각막미란이 발생하였지만 중재군과 비교군 간의 통계적으로 유의한 차이에 대해 보고하지 않았다(표 12).

Sharma et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 42명(43안)을 대상으로 23안에는 각막교차결합술을 시행하고, 20안에는 자외선을 방사하지 않고, 상피 제거 후 리보플라빈 점안제를 넣었다. 시술 1개월 후 각막혼탁이 발생한 환자가 10명 발생하였다. 또한 연구기간 동안 안압의 변화에 대해 통계적으로 유의한 차이가 없었다(표 12).

Seyedian et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 26명(52안)을 대상으로 한쪽 눈(26안)에는 각막교차결합술을 시행하였고, 다른 한쪽 눈(26안)에는 시행하지 않았다. 시술 1개월 내 중재군 26명 중 1명의 환자에서 불완전한 재상피화, 26명의 환자에서 각막혼탁, 20명의 환자에서 각막경계선이 발생하였다(표 12).

Wittig-Silva et al(2014)의 연구에서는 원추각막 94안을 대상으로 46안에는 각막교차결합술을 시행하고, 48안에는 각막교차결합술 및 어떤 치료도 받지 않도록 시행하였다. 시술 2일 후 1명의 환자에서 상피 밑 침윤과 전방염증이 발생하였다. 또한 시술 1주일 후 1명의 환자에서 각막부종 및 작은 중심부근 침윤이 발생하였다(표 12).

Wittig-Silva et al(2008)의 연구에서는 양측성 원추각막 환자 49명(66안)을 대상으로 한쪽 눈(33안)에는 각막교차결합술을 시행하였고, 다른 한쪽 눈(33안)에는 시행하지 않았다. 시술 2일 후 1명의 환자에서 안구전방 염증이 발생하였다(표 12).

표 12. [원추각막] 각막교차결합술 안전성 비교(측정시점 3개월 미만)

저자	결과지표	측정 시점	중재법		비교법		P값	비고
			N (명)	Total (명)	N (명)	Total (명)		
Kim(2016)	각막혼탁	1개월	11	36	-	36	-	
Lang(2015)	각막혼탁	추적관찰 가능기간	15	15	4	14	<0.001	
	각막미란	추적관찰 가능기간	14	15	3	14	-	

저자	결과지표	측정 시점	중재법		비교법		P값	비 고
			N (명)	Total (명)	N (명)	Total (명)		
Sharma (2015)	각막혼탁	1개월	N=10(안)*				-	
	내피세포 수	추적관찰 가능기간	유의한 차이 없음				0.45	전후 비교
	안압	추적관찰 가능기간	유의한 차이 없음				0.68	전후 비교
Seyedian (2015)	불안정한 재상피화	1개월	1	26	-	26	-	
	각막혼탁	1개월	26	26	-	26	-	
	각막경계선	1개월	20	26	-	26	-	
Wittig-Silva (2014)	상피 및 침윤과 전방 염증	2일	N=1*				-	
	각막부종 및 작은 중심부근 침윤	1주일	N=1*				-	
Wittig-Silva (2008)	안구전방 염증	2일	N=1*				-	

*중재군, 비교군 여부는 모름

2) 장기

원추각막 환자에서 각막교차결합술의 안전성(장기)은 원추각막 문헌 9편 중 2편의 문헌에서는 자외선에 의한 각막손상 및 시술관련 합병증에 대해 보고되지 않았다. 나머지 7편의 문헌 중 2편의 문헌에서 자외선에 의한 각막손상 관련 부작용으로 내피세포 수 변화, 내피세포밀도 감소에 대해 보고하였다. 또한 6편의 문헌에서 시술관련 합병증으로 각막혼탁, 각막 선, 상피결합, 시력감소, 내피접힘, 불규칙한 각막 내피, 말초혈관신생, 재발성각막상피미란에 대해 보고하였다.

자외선에 의한 각막손상

Hersh et al(2017b)의 연구에서는 원추각막환자 205명(205안)을 대상으로 102명(102안)에는 각막교차결합술을 시행하고, 103명(103안)에는 상피를 제거 후, 리보플라빈 점안제를 넣었다. 시술 3개월 후 중재군 102명 중 66명(66안)에서 내피세포밀도가 감소하였고, 반대로 비교군 103안 중 86명(86안)에서는 내피세포밀도가 증가하였다. 하지만 내피세포밀도 변화에 대해 통계적으로 유의한 차이에 대해 보고하지 않았다. 시술 1년 후 내피세포밀도 증가에 대해 중재군 중 66명(66안)에서 보고되었으며, 중재군과 비교군 간의 내피세포 수의 변화에 대해 통계적으로 유의한 차이가 없었다(표 13).

Wittig-Silva et al(2008)의 연구에서는 양측성 원추각막 환자 49명(66안)을 대상으로 한쪽 눈(33안)에는 각막교차결합술을 시행하였고, 다른 한쪽 눈(33안)에는 시행하지 않았다. 시술 3, 6개월 후 내피세포밀도 감소가 보고되었지만 통계적으로 유의한 차이가 없었고 12개월 시점에서 더 이상의 감소는 보고되지 않았다(표 13).

시술관련 합병증

Hersh et al(2017b)의 연구에서는 원추각막환자 205명(205안)을 대상으로 102명(102안)에는 각막교차결합술을 시행하고, 103명(103안)에는 상피를 제거 후, 리보플라빈 점안제를 넣었다. 시술 3개월 후 중재군 102명 중 58명은 각막혼탁, 24명은 각막 선, 23명은 상피결합, 10명은 시력감소가 발생하였고, 비교군 103명 중 4명은 각막혼탁, 12명은 각막 선, 1명은 상피결합, 9명은 시력감소가 발생하였다. 시술 1년 후에는 중재군 중 2명은 각막혼탁, 1명은 내피 접합, 5명은 불규칙한 각막내피가 발생하였고, 비교군에서는 보고되지 않았다. 모든 안전성 결과지표에 대해 중재군과 비교군 간의 통계적으로 유의한 차이를 보고하지 않았다(표 13).

Kim et al(2016)의 연구에서는 원추각막환자 36명(72안)을 대상으로 한쪽 눈(36안)에는 각막교차결합술을 시행하였고, 다른 한쪽 눈(36안)에는 시행하지 않았다. 시술 1년 후, 중재군 36명 중 2명의 환자에서 각막혼탁이 발생하였다(표 13).

Lang et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 29명(29안)을 대상으로 15명(15안)에는 각막교차결합술을 시행하고, 14명(14안)에는 상피를 제거하지 않고, 30분 동안 fluorescein 안약을 2분마다 떨어뜨리고 blue light에 방사하였다. 시술 3년 후, 3명의 환자에게서 각막혼탁이 발생하였다(표 13).

Syedian et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 26명(52안)을 대상으로 한쪽 눈(26안)에는 각막교차결합술을 시행하였고, 다른 한쪽 눈(26안)에는 시행하지 않았다. 시술 3-6개월 내, 각막혼탁은 회복되었으며 지속되는 눈은 없었다(표 13).

Wittig-Silva et al(2014)의 연구에서는 양측성 원추각막 94안을 대상으로 46안에는 각막교차결합술을 시행하고, 48안에는 각막교차결합술 및 어떤 치료도 받지 않도록 시행하였다. 시술 3년 후 1명의 환자에서 말초 혈관 신생이 발생하였다(표 13).

O'Brart et al(2011)의 연구에서는 원추각막 24명을 대상으로 22안에는 각막교차결합술을 시행하고, 22안에는 어떤 치료도 받지 않도록 시행하였다. 시술 9개월 후 중재군 중 1명의 환자에서 재발성각막상피미란이 발생하였다(표 13).

표 13. [원추각막] 각막교차결합술 안전성 비교(측정시점 3개월 이상)

저자	결과지표	측정 시점	중재법		비교법		P값	비교	
			N (명)	Total (명)	N (명)	Total (명)			
Hersh (2017b)	각막혼탁	3개월	58	102	4	103	-		
		1년	2	102	-	103	-		
	각막 선	3개월	24	102	12	103	-		
	상피결합	3개월	23	102	1	103	-		
	시력감소	3개월	10	102	9	103	-		
	내피세포 밀도	3개월	유의한 차이 없음 (감소함)		유의한 차이 없음 (증가함)		-		전후 비교
		1년	유의한 차이 없음 (증가함)		유의한 차이 없음 (-)		-		전후 비교
	내피세포 수	1년	유의한 차이 없음				-		전후 비교
	내피 접힘	1년	1	102	-	103	-		
	불규칙한 각막 내피	1년	5	102	-	103	-		
Kim(2016)	각막혼탁	1년	2	36	-	36	-		
Lang(2015)	각막혼탁	3년	N=3*				-		
Seyedian(2015)	각막혼탁	6개월	0	26	-	26	-		
Wittig-Silva(2014)	말초 혈관 신생	3년	N=1*				-		
O'Brart(2011)	재발성각막상피미란	9개월	1	24	-	24	-		
Wittig-Silva(2008)	내피세포밀도	3개월	유의한 차이 없음				-	전후 비교	
		6개월	(감소함*)						

*중재군, 비교군 여부는 모름

다. 각막확장증

각막확장증 환자에서 각막교차결합술의 안전성(장기)은 1편의 문헌에서 시술관련 합병증에 대해서 보고하였다. Hersh et al(2017a)의 연구에서는 각막확장증 환자 179명(179안)을 대상으로 91명(91안)에는 각막교차결합술을 시행하고, 88명(88안)에는 리보플라빈 점안제를 넣었다. 시술 3개월 후 중재군 91명 중 62명은 각막혼탁, 8명은 각막 선, 24명은 상피결합, 10명은 시력감소가 발생하였고, 비교군 88명 중 7명은 각막혼탁, 6명은 각막 선, 3명은 상피결합, 1명은 시력감소가 발생하였다. 시술 1년 후에는 중재군 중 5명은 각막혼탁이 발생하였고, 비교군에서는 보고되지 않았다. 모든 안전성 결과지표에 대해 중재군과 비교군 간의 통계적으로 유의한 차이를 보고하지 않았다(표 14).

표 14. [각막확장증] 각막교차결합술 안전성 비교

저자	결과지표	측정시점	중재법		비교법		P값	비고
			N (명)	Total (명)	N (명)	Total (명)		
Hersh(2017a)	각막흔탁	3개월	62	91	7	88	-	
		1년	5	91	-	88	-	
	각막 선	3개월	8	91	6	88	-	
	상피결함	3개월	24	91	3	88	-	
	시력감소	3개월	10	91	1	88	-	

라. 원추각막 및 각막확장증

안전성 결과지표에 관련하여 보고되지 않았다.

2.2. 유효성

가. 개요

각막교차결합술의 유효성은 소위원회에서의 논의를 바탕으로 각막의 변화를 측정하는 각막지형도 결과(각막곡률측정치, 구면렌즈대응치, 굴절원주, 각막두께)와 시력변화(나안 시력, 최대교정시력)로 평가하였다.

각막교차결합술의 유효성 지표에 대해 대상자별로 분석하였다. 메타분석이 가능한 지표에 대해서는 측정시점 3년을 기준으로 하위군 분석을 시행하였으며, forest plot을 통해 합성된 결과를 제시하였다. 메타분석이 불가능한 지표에 대해서는 측정시점에 따른 결과를 기술하였다.

나. 원추각막

1) 각막곡률측정치

원추각막 문헌 9편 중 8편에서 각막곡률측정치 지표를 보고하였다.

Hersh et al(2017b)의 연구에서는 원추각막환자 205명(205안)을 대상으로 102명(102안)에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 103명(103안)에 상피를 제거 후, 리보플라빈 점안제를 넣은 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 1년 후의 최대각막곡률측정치는 중재군에서 평균 1.6D 감소하였고, 비교군에서 평균 1D 증가하였다. 1년 후 변화량에 대해 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되었다($p < 0.0001$)(표 15).

Malik et al(2017)의 연구에서는 양측 진행성 원추각막환자 60명(60안)을 대상으로 30명(30안)에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 30명(30안)에 각막교차결합술을 시행받지 않은 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 3개월 시점의 각막곡률측정치는 중재군에서 평균 48.28D, 비교군에서는 평균 51.11D로 측정되었다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되었다($p=0.022$)(표 15).

Lang et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 29명(29안)을 대상으로 15명(15안)에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 14명(14안)에 상피를 제거하지 않고, 30분 동안 fluorescein 안약을 2분마다 떨어뜨리고 blue light에 방사한 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 1년 뒤 중재군에서 1명, 비교군에서 2명이 탈락하였기 때문에 각 군당 14명, 12명을 대상으로 분석하였다. 시술 3년 시점의 최소각막곡률측정치는 중재군에서 평균 43.5D, 비교군에서는 평균 46.1D로 측정되었다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 없었다($p=0.59$). 시술 3년 시점의 최대각막곡률측정치는 중재군에서 평균 46.9D, 비교군에서는 평균 51.2D로 측정되었다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 없었다($p=0.59$)(표 15).

Sharma et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 42명(43안)을 대상으로 23안에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 20안에 자외선을 방사하지 않고, 상피 제거 후 리보플라빈 점안제를 넣은 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 6개월 시점의 최소각막곡률측정치는 중재군에서 평균 47.2D, 비교군에서는 평균 49.2D로 측정되었다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되었다($p=0.03$). 시술 6개월 시점의 최대각막곡률측정치는 중재군에서 평균 52.9D로 측정되었으며, 비교군에서는 보고되지 않았다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되었다($p=0.01$)(표 15).

Seyedian et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 26명(52안)을 대상으로 한쪽 눈(26안)에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 다른 한쪽 눈(26안)에 시행하지 않은 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 1년 후의 평균각막곡률측정치는 중재군에서 평균 0.09D 감소하였고, 비교군에서는 평균 0.41D 증가하였다. 1년 후 변화량에 대해 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되었다($p=0.002$). 시술 1년 후의 최대각막곡률측정치는 중재군에서 평균 0.22D로 감소하였고, 비교군에서는 평균 0.41D 증가하였다. 1년 후 변화량에 대해 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되었다($p=0.002$)(표 15).

Wittig-Silva et al(2014)의 연구에서는 양측성 원추각막 94안을 대상으로 46안에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 48안에 각막교차결합술 및 어떤 치료도 받지 않도록 시행한 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 3년 후의 최소각막곡률측정치는 중재군에서

평균 0.73D 감소하였고, 비교군에서는 평균 1.35D 증가하였다. 3년 후 변화량에 대해 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되었다($p < 0.001$). 시술 3년 후의 최대각막곡률 측정치는 중재군에서 평균 1.03D로 감소하였고, 비교군에서는 평균 1.75D 증가하였다. 3년 후 변화량에 대해 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되었다($p < 0.001$)(표 15).

O'Brart et al(2011)의 연구에서는 원추각막 24명을 대상으로 22안에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 22안에 어떤 치료도 받지 않도록 한 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 3년 시점에서 Orbscan 장비를 이용하여 측정한 각막곡률측정치는 중재군에서 평균 46.52D였고, 비교군에서는 평균 47.22D였다. Keraton Scout 장비를 이용하여 측정한 각막곡률측정치는 중재군에서 평균 46.86D였고, 비교군에서는 평균 47.26D였다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되지 않았다(표 15).

Wittig-Silva et al(2008)의 연구에서는 양측성 원추각막 환자 49명(66안)을 대상으로 한쪽 눈(33안)에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 다른 한쪽 눈(33안)에는 시행하지 않은 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 3개월 후의 최대각막곡률측정치는 중재군에서 평균 0.74D 감소하였고, 비교군에서는 평균 0.60D 증가하였다. 시술 6개월 후의 최대각막곡률측정치는 중재군에서 평균 0.92D로 감소하였고, 비교군에서는 평균 0.60D 증가하였다. 시술 1년 후의 최대각막곡률측정치는 중재군에서 평균 1.45D로 감소하였고, 비교군에서는 평균 1.28D 증가하였다. 3, 6, 12개월 후 최대각막곡률측정치 변화량에 대해 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되지 않았다(표 15).

표 15. [원추각막] 각막곡률측정치 비교

저자	결과지표	단위	측정 시점	중재법			비교법			P값	비고
				Mean	SD	Total (안구)	Mean	SD	Total (안구)		
Hersh(2017b)	각막곡률측정치(Maximum Keratometry)	D	1년	-1.6	3.8	102(안)	1	2.4	103(안)	<0.0001	Mean change
Malik(2017)	각막곡률측정치(Simulated Keratometry)	D	3개월	48.28	4.47	30(안)	51.11	4.85	30(안)	0.022	Final value
Lang(2015)	각막곡률측정치(Minimum Keratometry)	D	3년	43.5	1.7	14(안)	46.1	4.7	12(안)	0.59	Final value
	각막곡률측정치(Maximum Keratometry)	D	3년	46.9	2.1	14(안)	51.2	6.9	12(안)	0.59	Final value
Sharma (2015)	각막곡률측정치(Minimum Keratometry)	D	6개월	47.2	3.5	23(안)	49.2	3.2	20(안)	0.03	Final value
	각막곡률측정치(Maximum Keratometry)	D	6개월	52.9	2.6	23(안)	-	-	20(안)	0.01	Final value
Seyedian (2015)	각막곡률측정치(Mean Simulated Keratometry)	D	1년	-0.09	0.38	26(안)	0.41	0.56	26(안)	0.002	Mean change
	각막곡률측정치(Maximum Simulated Keratometry)	D	1년	-0.22	0.6	26(안)	0.41	0.74	26(안)	0.002	Mean change
Wittig-Silva (2014)	각막곡률측정치(Minimum Simulated Keratometry)	D	3년	-0.73	0.15	46(안)	1.35	0.34	48(안)	<0.001	Mean change
	각막곡률측정치(Maximum Simulated Keratometry)	D	3년	-1.03	0.19	46(안)	1.75	0.38	48(안)	<0.001	Mean change
O'Brart(2011)	각막곡률측정치(Orbscan-simulated keratometry)	D	18개월	46.52	-	22(안)	47.22	-	22(안)	-	Final value
	각막곡률측정치(Keratol-simulated keratometry)	D	18개월	46.86	-	22(안)	47.26	-	22(안)	-	Final value
Wittig-Silva (2008)	각막곡률측정치(Maximum Simulated Keratometry)		3개월	-0.74	1.06	33(안)	0.60	1.31	33(안)	-	Mean change
		D	6개월	-0.92	0.98	33(안)	0.60	0.91	33(안)	-	Mean change
			1년	-1.45	1.00	33(안)	1.28	-	33(안)	-	Mean change

* Mean change: 측정시점과 baseline시점에서의 값 차이

메타분석 수행이 가능하였던 문헌은 7개였다. 메타분석을 수행하기 전, 1개의 문헌에 여러 각막곡률측정치 결과지표를 제시한 경우 Maximum, Mean, Minimum 각막곡률 측정치 순으로 우선순위를 두어서 결과지표를 선택하였다(소위원회 결정). 측정시점을 기준으로 3년 미만은 5개, 3년 이상은 2개의 문헌을 대상으로 하위군 분석하였다.

3년 미만을 기준으로 볼 때, 4편의 연구(Hersh et al 2017b, Seyedian et al 2015, Sharma et al 2015, Wittig-Silva et al 2008)에서는 중재군이 비교군보다 유의하게 각막곡률측정치 변화량이 감소하였고, 1편의 연구(Malik et al 2017)에서는 유의하게 각막곡률측정치가 감소하였다. 5편 연구를 종합적으로 고려해 보았을 때, 문헌 간 이질성이 유의하게 나타났으나($I^2=83%$) 중재군과 비교군 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(MD -1.43, 95% CI [-2.15, -0.71])(그림 8).

3년 이상을 기준으로 볼 때, 1편의 연구(Lang et al 2015)에서는 중재군이 비교군보다 유의하게 각막곡률측정치가 감소하였고, 나머지 1편의 연구(Wittig-Silva et al 2014)에서는 유의하게 각막곡률측정치 변화량이 감소하였다. 2편의 연구를 종합적으로 고려해 보았을 때, 문헌 간 이질성이 유의하게 나타나지 않았으며($I^2=0%$) 중재군과 비교군 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(MD -2.78, 95% CI [-2.90, -2.66])(그림 8).

전체 7편 문헌을 합성한 결과, 비교군에 비해 중재군에서 유의하게 각막곡률측정치가 감소시켰으나 문헌 간 이질성은 높게 나타났다(MD -1.89, 95% CI [-2.90, -0.88], $I^2=96%$)(그림 8).

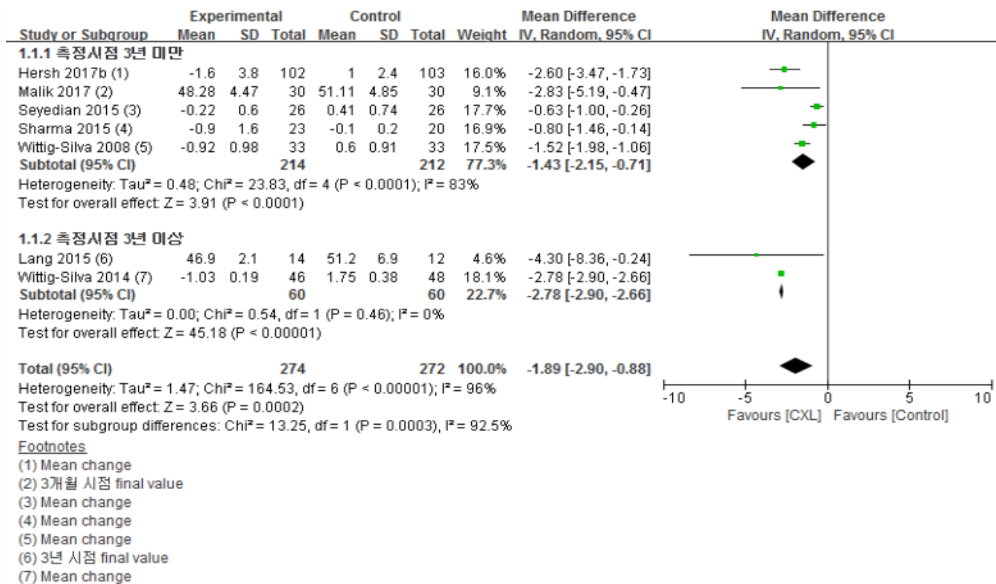


그림 8. [원추각막] 각막곡률측정치의 forest plot

2) 구면렌즈대응치

원추각막 문헌 9편 중 5편에서 구면렌즈대응치 지표를 보고하였다.

Hersh et al(2017b)의 연구에서는 원추각막환자 205명(205안)을 대상으로 102명(102안)에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 103명(103안)에 상피를 제거 후, 리보플라빈 점안제를 넣은 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 1년 시점에서 구면렌즈대응치는 중재군에서 평균 $-3.9D$ 였고, 비교군에서 평균 $-4.8D$ 였다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되지 않았다(표 16).

Sharma et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 42명(43안)을 대상으로 23안에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 20안에 자외선을 방사하지 않고, 상피 제거 후 리보플라빈 점안제를 넣은 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 6개월 시점의 구면렌즈대응치는 중재군에서 평균 $5.75D$ 였고, 비교군에서는 보고되지 않았다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되지 않았다(표 16).

Seyedian et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 26명(52안)을 대상으로 한쪽 눈(26안)에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 다른 한쪽 눈(26안)에 시행하지 않은 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 1년 후의 구면렌즈대응치는 중재군에서 평균 $0.54D$ 증가하였고, 비교군에서는 평균 $0.4D$ 감소하였다. 1년 후 변화량에 대해 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 없었다($p=0.125$)(표 16).

Wittig-Silva et al(2014)의 연구에서는 양측성 원추각막 94안을 대상으로 46안에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 48안에 각막교차결합술 및 어떤 치료도 받지 않도록 시행한 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 3년 후의 구면렌즈대응치는 중재군에서 평균 $0.61D$ 감소하였고, 비교군에서는 평균 $0.79D$ 감소하였다. 3년 후 변화량에 대해 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 없었다($p=0.752$)(표 16).

O'Brart et al(2011)의 연구에서는 원추각막 24명을 대상으로 22안에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 22안에 어떤 치료도 받지 않도록 한 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 3년 시점에서 구면렌즈굴절오차는 중재군에서 평균 $-1.52D$ 였고, 비교군에서는 평균 $-2.55D$ 였다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되지 않았다(표 16).

표 16. [원추각막] 구면렌즈대응치 비교

저자	결과지표	단위	측정시점	중재법			비교법			P값	비고
				Mean	SD	Total (안)	Mean	SD	Total (안)		
Hersh (2017b)	구면렌즈 대응치 (Refraction spherical equivalent)	D	1년	-3.9	4.6	102 (안)	-4.8	4.9	103 (안)	-	Final value
Sharma (2015)	구면렌즈 대응치 (Mean spherical equivalent)	D	6개월	5.75	3.04	23 (안)	-	-	20 (안)	-	Final value
Seyedian (2015)	구면렌즈 대응치 (Spherical equivalent)	D	1년	0.54	1.65	26 (안)	-0.4	1.46	26 (안)	0.125	Mean change
Wittig-Silva (2014)	구면렌즈 대응치 (Spherical equivalent)	D	3년	-0.61	0.41	46 (안)	-0.79	0.42	48 (안)	0.752	Mean change
O'Brart (2011)	구면렌즈 굴절오차 (Spherical equivalent refractive error)	D	18개월	-1.52	-	22 (안)	-2.55	-	22 (안)	-	Final value

* Mean change: 측정시점과 baseline시점에서의 값 차이

메타분석 수행이 가능하였던 문헌은 3개였다. 측정시점을 기준으로 3년 미만은 2개, 3년 이상은 1개의 문헌을 대상으로 하위군 분석하였다.

3년 미만을 기준으로 볼 때, 1편의 연구(Hersh et al 2017b)에서는 중재군이 비교군보다 유의하진 않지만 구면렌즈대응치가 증가하였고, 나머지 1편의 연구(Seyedian et al 2015)에서는 유의하게 구면렌즈대응치 변화량이 증가하였다. 2편 연구를 종합적으로 고려해 보았을 때, 문헌 간 이질성이 유의하게 나타나지 않았으며($I^2=0\%$) 중재군과 비교

군 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(MD 0.93, 95% CI [0.22, 1.64])(그림 9).

3년 이상을 기준으로 볼 때, Wittig-Silva et al(2014) 문헌 1편이 해당하였으며 증재군이 비교군보다 유의하게 구면렌즈대응치 변화량이 증가하였다(MD 0.18, 95% CI [0.01, 0.35])(그림 9).

전체 3편 문헌을 합성한 결과, 군 간 유의한 차이가 없었으며 문헌 간 이질성은 중증도로 나타났다.(MD 0.49, 95% CI [-0.09, 1.06, I²=51%)(그림 9).

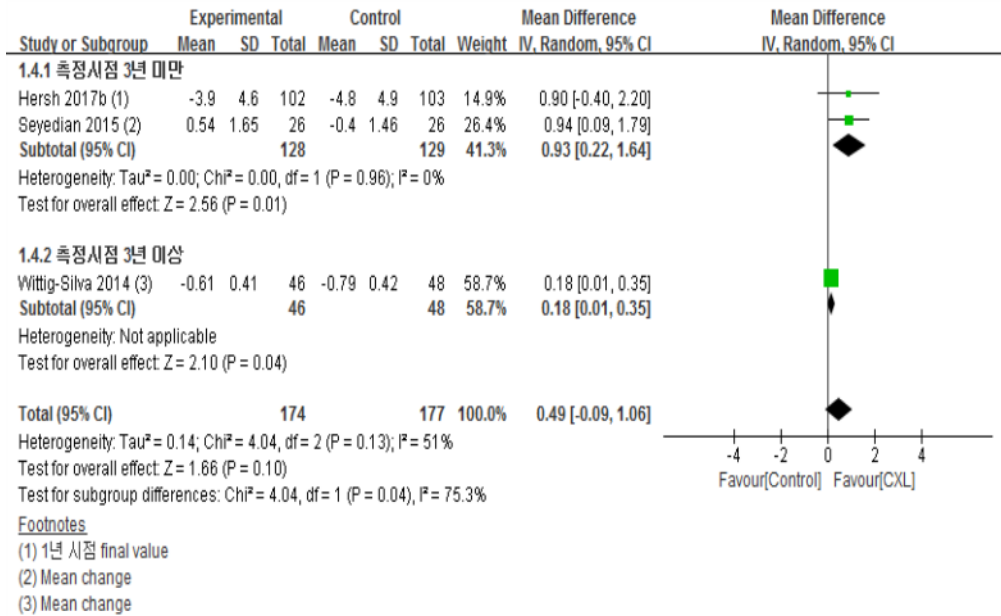


그림 9. [원추각막] 구면렌즈대응치의 forest plot

3) 굴절원주

원추각막 문헌 9편 중 3편에서 굴절원주 지표를 보고하였다.

Sharma et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 42명(43안)을 대상으로 23안에 각막교차결합술을 시행한 증재군과 20안에 자외선을 방사하지 않고, 상피 제거 후 리보플라빈 점안제를 넣은 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 6개월 시점의 굴절원주는 증재군에서 평균 2D였고, 비교군에서는 보고되지 않았다. 증재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되지 않았다(표 17).

Seyedian et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 26명(52안)을 대상으로 한쪽 눈(26안)에 각막교차결합술을 시행한 증재군과 다른 한쪽 눈(26안)에 시행하지 않은 비교

군으로 나누어 기술하였다. 시술 1년 후의 굴절원주는 중재군에서 평균 0.31D 증가하였고, 비교군에서는 평균 0.16D 감소하였다. 1년 후 변화량에 대해 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 없었다($p=0.691$)(표 17).

Wittig-Silva et al(2014)의 연구에서는 양측성 원추각막 94안을 대상으로 46안에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 48안에 각막교차결합술 및 어떤 치료도 받지 않도록 시행한 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 3년 후의 굴절원주는 중재군에서 평균 0.90DC 감소하였고, 비교군에서는 평균 1.17DC 감소하였다. 3년 후 변화량에 대해 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 없었다($p=0.690$)(표 17).

표 17. [원추각막] 굴절원주 비교

저자	결과 지표	단위	측정시점	중재법			비교법			P값	비고
				Mean	SD	Total (인수)	Mean	SD	Total (인수)		
Sharma (2015)	굴절원주 (Mean cylinder)	D	6개월	2	1.79	23(안)	-	-	20(안)	0.01	Final value
Seyed-an (2015)	굴절원주 (Cylinder)	D	1년	0.31	1.18	26(안)	-0.16	1.45	26(안)	0.691	Mean change
Wittig-Silva (2014)	굴절원주 (Cylinder error)	DC	3년	-0.90	0.50	46(안)	-1.17	0.49	48(안)	0.690	Mean change

* Mean change: 측정시점과 baseline시점에서의 값 차이

메타분석 수행이 가능하였던 문헌은 2개였다. 측정시점을 기준으로 3년 미만과 3년 이상 문헌이 각각 1개였다.

측정시점 3년 미만을 기준으로 볼 때, Seyedian et al(2015) 문헌 1편이 해당하였으며 중재군이 비교군보다 유의하진 않지만 굴절원주 변화량이 증가하였다(MD 0.47, 95% CI [-0.25, 1.19]). 3년 이상을 기준으로 볼 때, Wittig-Silva et al(2014) 문헌 1편이 해당하였으며 중재군이 비교군보다 유의하게 굴절원주 변화량이 증가하였다(MD 0.27, 95% CI [0.07, 0.47])(그림 10).

전체 2편 문헌을 합성한 결과, 비교군에 비해 중재군에서 유의하게 굴절원주 변화량이 증가하였으며 문헌 간 이질성은 낮게 나타났다(MD 0.28, 95% CI [0.09, 0.48], $I^2=0\%$)(그림 10).

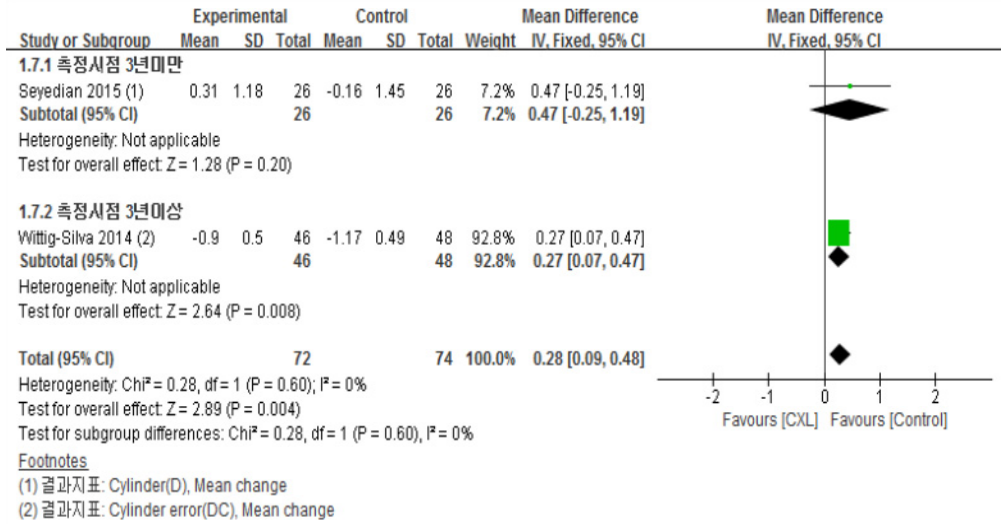


그림 10. [원추각막] 굴절원주의 forest plot

4) 각막두께

원추각막 문헌 9편 중 5편에서 각막두께 지표를 보고하였다.

Lang et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 29명(29안)을 대상으로 15명(15안)에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 14명(14안)에 상피를 제거하지 않고, 30분 동안 fluorescein 안약을 2분마다 떨어뜨리고 blue light에 방사한 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 1년 뒤 중재군에서 1명, 비교군에서 2명이 탈락하였기 때문에 각 군당 14명, 12명을 대상으로 분석하였다. 시술 3년 시점의 각막두께는 중재군에서 평균 449.2 μ m, 비교군에서는 평균 467.3 μ m로 측정되었다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 없었다($p=0.96$)(표 18).

Sharma et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 42명(43안)을 대상으로 23안에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 20안에 자외선을 방사하지 않고, 상피 제거 후 리보플라빈 점안제를 넣은 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 6개월 시점의 각막두께는 중재군에서 평균 443.8 μ m였고, 비교군에서는 보고되지 않았다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되지 않았다(표 18).

Seyedian et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 26명(52안)을 대상으로 한쪽 눈(26안)에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 다른 한쪽 눈(26안)에 시행하지 않은 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 1년 후의 Ultrasound measurement 장비로 측정한 각막두께는 중재군에서 평균 19.33 μ m 감소하였고, 비교군에서는 평균 21.75D 감소하

였다. 1년 후 변화량에 대해 증재군과 비교군 간의 유의한 차이가 없었다($p=0.825$). 시술 1년 후의 Pentacam 장비로 측정된 각막두께는 증재군에서 평균 $3.61\mu\text{m}$ 감소하였고, 비교군에서는 평균 3.52D 감소하였다. 1년 후 변화량에 대해 증재군과 비교군 간의 유의한 차이가 없었다($p=0.852$)(표 18).

Wittig-Silva et al(2014)의 연구에서는 양측성 원추각막 94안을 대상으로 46안에 각막교차결합술을 시행한 증재군과 48안에 각막교차결합술 및 어떤 치료도 받지 않도록 시행한 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 3년 후의 Ultrasound pachymetry 장비로 측정된 각막두께는 증재군에서 평균 $5.86\mu\text{m}$ 증가하였고, 비교군에서는 평균 $9.60\mu\text{m}$ 감소하였다. 3년 후 변화량에 대해 증재군과 비교군 간의 유의한 차이가 있었다($p=0.013$). 시술 3년 후의 Orbscan 장비로 측정된 각막두께는 증재군에서 평균 $19.52\mu\text{m}$ 감소하였고, 비교군에서는 평균 $17.01\mu\text{m}$ 감소하였다. 3년 후 변화량에 대해 증재군과 비교군 간의 유의한 차이가 없었다($p=0.686$)(표 18).

O'Brart et al(2011)의 연구에서는 원추각막 24명을 대상으로 22안에 각막교차결합술을 시행한 증재군과 22안에 어떤 치료도 받지 않도록 한 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 3년 시점에서 각막두께는 증재군에서 평균 $487\mu\text{m}$ 였고, 비교군에서는 평균 $488\mu\text{m}$ 였다. 증재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되지 않았다(표 18).

표 18. [원추각막] 각막두께 비교

저자	결과지표	단위	측정시점	증재법			비교법			P값	비고
				Mean	SD	Total (안구)	Mean	SD	Total (안구)		
Lang (2015)	각막두께 (Corneal Thickness)	μm	3년	449.2	72	14(안)	467.3	24	12(안)	0.96	Final value
Sharma (2015)	각막두께 (Central Corneal Thickness)	μm	6개월	443.8	54.0	23(안)	-	-	20(안)	-	Final value
Seyedi-an (2015)	각막두께 (Corneal thickness _US ^o)	μm	1년	-19.33	16.45	26(안)	-21.75	13.67	26(안)	0.825	Mean change
	각막두께 (Corneal thickness _Pentacam ^o)	μm	1년	-3.61	11.52	26(안)	-3.52	6.03	26(안)	0.852	Mean change

저자	결과지표	단위	측정시점	중재법			비교법			P값	비고
				Mean	SD	Total (인구)	Mean	SD	Total (인구)		
Wttig-Silva (2014)	각막두께 (Thinnest point _USP [®])	μm	3년	5.86	4.30	46(인)	-9.60	4.25	48(인)	0.013	Mean change
	각막두께 (Thinnest point _Orbscan [®])	μm	3년	-19.52	5.06	46(인)	-17.01	3.63	48(인)	0.686	Mean change
O'Brat (2011)	각막두께 (Corneal pachymetry)	μm	18개월	487	-	22(인)	488	-	22(인)		Final value

* Mean change: 측정시점과 baseline시점에서의 값 차이
 a. 초음파 pachymeter를 이용한 측정.
 b. 펜타캠(Pentacam)을 이용한 측정.
 c. Computerized video keratography를 이용한 측정.

메타분석 수행이 가능하였던 문헌은 3개였다. 측정시점을 기준으로 3년 미만은 1개, 3년 이상은 2개의 문헌을 대상으로 하위군 분석하였다.

3년 미만을 기준으로 볼 때, Seyedian et al(2015) 문헌 1편이 해당하였으며 중재군이 비교군보다 유의하진 않지만 각막두께 변화량이 증가하였다(MD 2.42, 95% CI [-5.80, 10.64])(그림 11).

3년 이상을 기준으로 볼 때, 1편의 연구(Lang et el 2015)에서는 중재군이 비교군보다 유의하진 않지만 각막두께가 감소하였으며, 나머지 1편의 연구(Wittig-Silva et al 2014)에서는 유의하게 각막두께 변화량이 증가하였다. 2편 연구를 종합적으로 고려해 보았을 때 문헌 간 이질성이 유의하게 나타났으며($I^2=63%$) 중재군과 비교군 간 유의한 차이가 없었다(MD 4.90, 95% CI [-25.64, 35.45])(그림 11).

전체 3편 문헌을 합성한 결과, 군 간 유의한 차이가 없었으며 문헌 간 이질성은 높게 나타났다.(MD 7.13, 95% CI [-5.08 20.07], $I^2=83%$)(그림 11)

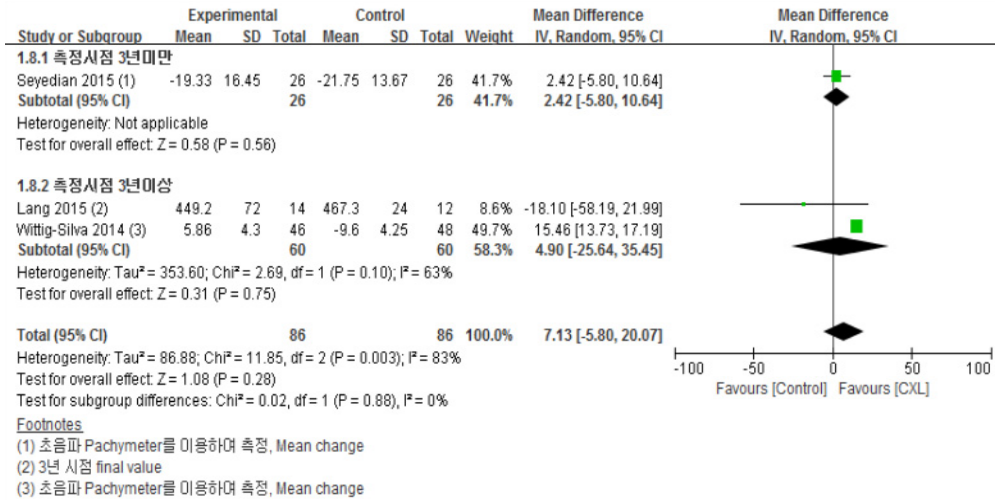


그림 11. [원추각막] 각막두께의 forest plot

5) 나안시력

원추각막 문헌 9편 중 4편에서 나안시력 지표를 보고하였다.

Hersh et al(2017b)의 연구에서는 원추각막환자 205명(205안)을 대상으로 102명(102안)에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 103명(103안)에 상피를 제거 후, 리보플라빈 점안제를 넣은 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 1년 시점에서 나안시력은 중재군에서 평균 16.3LogMAR letters였고, 비교군에서 평균 10.8LogMAR letters였다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되지 않았다(표 19).

Sharma et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 42명(43안)을 대상으로 23안에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 20안에 자외선을 방사하지 않고, 상피 제거 후 리보플라빈 점안제를 넣은 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 6개월 후 나안시력은 중재군에서 평균 0.11LogMAR 증가하였고, 비교군에서는 보고되지 않았다. 6개월 후 변화량에 대해 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되지 않았다(표 19).

Wittig-Silva et al(2014)의 연구에서는 양측성 원추각막 94안을 대상으로 46안에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 48안에 각막교차결합술 및 어떤 치료도 받지 않도록 시행한 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 3년 후 나안시력은 중재군에서 평균 0.15LogMAR 감소하였고, 비교군에서는 평균 0.10LogMAR 증가하였다. 3년 후 변화량에 대해 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 있었다($p=0.001$)(표 19).

O'Brart et al(2011)의 연구에서는 원추각막 24명을 대상으로 22안에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 22안에 어떤 치료도 받지 않도록 한 비교군으로 나누어 기술하였

다. 시술 3년 시점에서 나안시력은 증재군에서 평균 0.33Snellen decimal equivalent였고, 비교군에서는 평균 0.21Snellen decimal equivalent였다. 증재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되지 않았다(표 19).

표 19. [원추각막] 나안시력 비교

저자	결과지표	단위	측정 시점	증재법			비교법			P값	비고
				Mean	SD	Total (안구)	Mean	SD	Total (안구)		
Hersh (2017b)	나안시력 (Uncorrected distance visual acuity: UDVA)	LogMAR letters	1년	16.3	14.5	102 (안)	10.8	12.9	103 (안)	-	Final value
Sharma (2015)	나안시력 (Uncorrected distance visual acuity: UDVA)	LogMAR	6개월	0.11	0.06	23 (안)	-	-	20 (안)	-	Mean change
Wttig-Silva (2014)	나안시력 (Uncorrected visual acuity: UCVA)	LogMAR	3년	-0.15	0.06	48 (안)	0.10	0.04	48 (안)	0.001	Mean change
O'Brart (2011)	나안시력 (Uncorrected visual acuity)	Snellen decimal equivalent	18개월	0.33	-	22 (안)	0.21	-	22 (안)	-	Final value

※ Mean change: 측정시점과 baseline시점에서의 값 차이

6) 최대교정시력

원추각막 문헌 9편 중 8편에서 최대교정시력 지표를 보고하였다.

Hersh et al(2017b)의 연구에서는 원추각막환자 205명(205안)을 대상으로 102명(102안)에 각막교차결합술을 시행한 증재군과 103명(103안)에 상피를 제거 후, 리보플라빈 점안제를 넣은 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 1년 후 교정시력은 증재군에서 평균 5.7LogMAR letters증가하였고, 비교군에서 평균 2.2LogMAR letters증가하였다. 1년 후 변화량에 대해 증재군과 비교군 간의 유의한 차이가 있었다($p < 0.01$)(표 20).

Lang et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 29명(29안)을 대상으로 15명(15안)에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 14명(14안)에 상피를 제거하지 않고, 30분 동안 fluorescein 안약을 2분마다 떨어뜨리고 blue light에 방사한 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 1년 뒤 중재군에서 1명, 비교군에서 2명이 탈락하였기 때문에 각 군당 14명, 12명을 대상으로 분석하였다. 시술 3년 시점의 최대교정시력은 중재군에서 평균 0.22LogMAR, 비교군에서는 평균 0.23LogMAR로 측정되었다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 없었다($p=0.61$)(표 20).

Seyedian et al(2015)의 연구에서는 원추각막환자 26명(52안)을 대상으로 한쪽 눈(26안)에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 다른 한쪽 눈(26안)에 시행하지 않은 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 1년 후의 최대교정시력은 중재군에서 평균 0.13LogMAR 감소하였고, 비교군에서는 평균 0.01LogMAR 감소하였다. 1년 후 변화량에 대해 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 있었다($p=0.014$)(표 20).

Wittig-Silva et al(2014)의 연구에서는 양측성 원추각막 94안을 대상으로 46안에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 48안에 각막교차결합술 및 어떤 치료도 받지 않도록 시행한 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 3년 후 최대교정시력은 중재군에서 평균 0.09LogMAR 감소하였고, 비교군에서는 평균 0.05LogMAR 감소하였다. 3년 후 변화량에 대해 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 있었다($p=0.347$)(표 20).

O'Brart et al(2011)의 연구에서는 원추각막 24명을 대상으로 22안에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 22안에 어떤 치료도 받지 않도록 한 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 3년 시점에서 나안시력은 중재군에서 평균 0.94Snellen decimal equivalent였고, 비교군에서는 평균 0.91Snellen decimal equivalent였다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 보고되지 않았다(표 20).

Wittig-Silva et al(2008)의 연구에서는 양측성 원추각막 환자 49명(66안)을 대상으로 한쪽 눈(33안)에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 다른 한쪽 눈(33안)에는 시행하지 않은 비교군으로 나누어 기술하였다. 시술 3, 6, 12개월 후의 최대교정시력은 중재군에서 평균 0.01LogMAR, 0.07LogMAR, 0.12LogMAR 감소하였고, 비교군에서는 보고되지 않았다. 시술 3, 6, 12개월 후 최대교정시력 변화량에 대해 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 없었다(표 20).

표 20. [원추각막] 최대교정시력 비교

저자	결과지표	단위	측정시점	중재법			비교법			P값	비고
				Mean	SD	Total (안구)	Mean	SD	Total (안구)		
Hersh (2017b)	교정시력 (Corrected distance visual acuity: CDVA)	LogMAR letters	1년	5.7	20.1	102(안)	2.2	7.8	103(안)	<0.01	Mean change
Lang (2015)	최대교정시력 (Best corrected visual acuity: BCVA)	LogMAR	3년	0.22	0.14	15(안)	0.23	0.27	14(안)	0.61	Final value
Seyedian (2015)	최대교정시력 (Best Corrected visual acuity: BCVA)	LogMAR	1년	-0.13	0.21	26(안)	-0.01	0.19	26(안)	0.014	Mean change
Wttig-Silva (2014)	최대교정시력 (Best Corrected visual acuity: BCVA)	LogMAR	3년	-0.09	0.03	48(안)	-0.05	0.03	48(안)	0.347	Mean change
O'Brart (2011)	최대교정시력 (Best spectacle-corrected visual acuity: BSCVA)	Snellen decimal equivalent	18개월	0.94	-	22(안)	0.91	-	22(안)	-	Final value
Wttig-Silva (2008)	최대교정시력 (Best spectacle-corrected visual acuity: BSCVA)	LogMAR	3개월	-0.01	-	33(안)	-	-	33(안)	-	Mean change
			6개월	-0.07	-	33(안)	-	-	33(안)	-	Mean change
			1년	-0.12	-	33(안)	-	-	33(안)	-	Mean change

* Mean change: 측정시점과 baseline시점에서의 값 차이

메타분석 수행이 가능하였던 문헌은 3개였다. 측정시점을 기준으로 3년 미만은 1개, 3년 이상은 2개의 문헌을 대상으로 하위군 분석하였다.

3년 미만을 기준으로 볼 때, Seyedian et al(2015) 문헌 1편이 해당하였으며 중재군이 비교군보다 유의하게 최대교정시력 변화량이 감소하였다(MD -0.12, 95% CI [-0.23, -0.01])(그림 12).

3년 이상을 기준으로 볼 때, 1편의 연구(Lang et el 2015)에서는 중재군이 비교군보다 유의하진 않지만 최대교정시력 측정치가 개선되었으며, 나머지 1편의 연구(Wittig-Silva et al 2014)에서는 유의하게 최대교정시력 변화량이 감소하였다. 2편 연구를 종합적으로 고려해 보았을 때, 문헌 간 이질성이 유의하게 나타나지 않았으며 ($I^2=0\%$) 중재군과 비교군 간 유의한 차이가 있었다(MD -0.04, 95% CI [-0.05, -0.03])(그림 12).

전체 3편 문헌을 합성한 결과, 비교군에 비해 중재군에서 최대교정시력 측정치가 유의하게 개선되었으며, 문헌 간 이질성은 낮게 나타났다(MD -0.04, 95% CI [-0.07, -0.02], $I^2=8\%$)(그림 12).

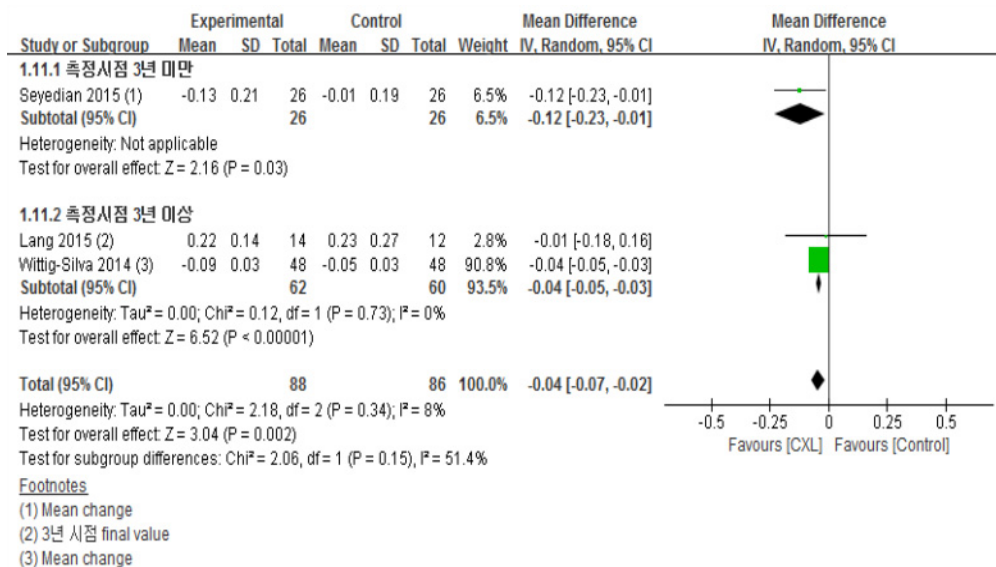


그림 12. [원추각막] 최대교정시력의 forest plot

다. 각막확장증

각막확장증 질환을 다룬 문헌에서는 유효성 지표 4개(각막곡률측정치, 구면렌즈대응치, 나안시력, 교정시력)에 대해 보고하였다.

각막확장증 문헌에 해당하는 문헌은 1편(Hersh et al 2017a)이었다. Hersh et al(2017a)의 연구에서는 각막확장증 환자 179명(179안)을 대상으로 91명(91안)에 각막교차결합술을 시행한 중재군과 88명(88안)에 리보플라빈 점안제를 넣은 비교군으로 나누어 기술하였다.

1) 각막곡률측정치

시술 1년 시점에서 최대각막곡률측정치는 중재군에서 평균 54.7D였고, 비교군에서 평균 55.4D였다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이에 대해서는 보고되지 않았다(표 21).

표 21. [각막확장증] 각막곡률측정치 비교

저자	결과지표	단위	측정시점	중재법			비교법			P값	비고
				Mean	SD	Total (안구)	Mean	SD	Total (안구)		
Hersh (2017a)	각막곡률측정치 (Maximum Keratometry)	D	1년	54.7	6.8	91(안)	55.4	6.7	88(안)	-	Final value

2) 구면렌즈대응치

시술 1년 시점에서 구면렌즈대응치는 중재군에서 평균 -2.6D였고, 비교군에서 평균 -3.6D였다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이에 대해서는 보고되지 않았다(표 22).

표 22. [각막확장증] 구면렌즈대응치 비교

저자	결과지표	단위	측정시점	중재법			비교법			P값	비고
				Mean	SD	Total (안구)	Mean	SD	Total (안구)		
Hersh (2017a)	구면렌즈대응치 (Manifest refraction spherical equivalent, MRSE)	D	1년	-2.6	4.0	91 (안)	-3.6	4.6	88 (안)	-	Final value

3) 나안시력

시술 1년 시점에서 나안시력은 중재군에서 평균 18.9LogMAR letters였고, 비교군에서 평균 14.9LogMAR letters였다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이에 대해서는 보고되지 않았다(표 23).

표 23. [각막확장증] 나안시력 비교

저자	결과지표	단위	측정 시점	중재법			비교법			P 값	비고
				Mean	SD	Total (안구)	Mean	SD	Total (안구)		
Hersh (2017a)	나안시력 (Uncorrected distance visual acuity: UDVA)	LogMAR letters	1년	18.9	16.0	91 (안)	14.9	12.9	88 (안)	-	Final value

4) 교정시력

시술 1년 시점에서 교정시력은 중재군에서 평균 42.0LogMAR letters였고, 비교군에서 평균 37.8LogMAR letters였다. 중재군과 비교군 간의 유의한 차이에 대해서는 보고되지 않았다(표 24).

표 24. [각막확장증] 교정시력 비교

저자	결과지표	단위	측정 시점	중재법			비교법			P 값	비고
				Mean	SD	Total (안구)	Mean	SD	Total (안구)		
Hersh (2017a)	교정시력 (Corrected distance visual acuity: CDVA)	LogMAR letters	1년	42.0	12.9	91(안)	37.8	12.6	88(안)	-	Final value

라. 원추각막 및 각막확장증

원추각막 및 각막확장증 질환을 다룬 문헌에서는 유효성 지표 5개(각막곡률측정치, 구면렌즈대응치, 각막두께, 나안시력, 교정시력)에 대해 보고하였다.

원추각막 및 각막확장증이 혼재되어 있는 문헌은 총 3편이었다. 이 중 2편(Hersh et al 2011, Greenstein et al 2011)은 비교군으로 Sham(received riboflavin alone)과 Control(무치료군)을 두었다. 나머지 1편(Greenstein et al 2012)은 무치료군을 비교군으로 하였다.

Hersh et al(2011)의 연구에서는 원추각막 및 각막확장증 환자 58명(71안)을 대상으로 71(한쪽 눈)안에 각막교차결합술을 시행한 증재군, 41안(다른 한쪽 눈)에 riboflavin 점안제를 넣은 Sham, 30안(다른 한쪽 눈)에는 어떤 치료도 받지 않도록 한 Control군(무치료군)으로 나누어 기술하였다.

Greenstein et al(2012)의 연구에서는 라식 후 진행성 원추각막 및 각막확장증 환자 73명을 대상으로 하였다. 증재군에는 대상환자 중 96안에 각막교차결합술을 시행하였으며, 비교군에는 대상환자중 42안에 각막교차결합술을 받지 않은 다른 한쪽 눈으로 하여 기술하였다.

Greenstein et al(2011)의 연구에서는 원추각막 및 각막확장증 환자 65명을 대상으로 하였다. 대상환자 중 82안에 각막교차결합술을 시행한 증재군, 41안(다른 한쪽 눈)에 riboflavin 점안제를 넣은 Sham, 39안(다른 한쪽 눈)에는 어떤 치료도 받지 않도록 한 Control군(무치료군)으로 나누어 기술하였다.

1) 각막곡률측정치

Hersh et al(2011) 문헌에 따르면 시술 3개월, 1년 시점에서 최대각막곡률측정치는 증재군에서 평균 58.3D, 56.9D, 평균각막곡률측정치는 평균 47.7D, 47.1D, Flat 각막곡률측정치는 평균 45.2D, 44.9D, Steep 각막곡률측정치는 평균 50.5D, 49.7D였다. 증재군에서의 모든 각막곡률측정치 지표가 3개월에 비해 1년 시점에서 감소하였다. Sham 비교군에서는 시술 3개월 시점에서 Flat 각막곡률측정치가 평균 0.54D 증가하였다(표 25). Control 비교군에서는 시술 12개월 시점에서 최대각막곡률측정치가 평균 0.29D 증가하였고, 평균각막곡률측정치가 평균 0.20D 증가하였다 (표 26).

표 25. [원추각막 및 각막확장증] 각막곡률측정치 Sham 비교

저자	결과지표	단위	측정시점	증재법			비교법(Sham)			P값	비고
				Mean	SD	Total(안구)	Mean	SD	Total(안구)		
Hersh (2011)	각막곡률측정치 (Maximum K)	D	3개월	58.3 ^a	9.09 ^a	71(안)	-	-	41(안)	-	
			1년	56.9 ^a	8.62 ^a	71(안)	-	-	41(안)	-	
	각막곡률측정치 (Average K)	D	3개월	47.7 ^a	6.78 ^a	71(안)	-	-	41(안)	-	
			1년	47.1 ^a	5.56 ^a	71(안)	-	-	41(안)	-	
	각막곡률측정치 (Flat K)	D	3개월	45.2 ^a	6.36 ^a	71(안)	0.54 ^b	1.65 ^b	41(안)	-	
			1년	44.9 ^a	5.40 ^a	71(안)	-	-	41(안)	-	
각막곡률측정치 (Steep K)	D	3개월	50.5 ^a	7.53 ^a	71(안)	-	-	41(안)	-		
			1년	49.7 ^a	6.08 ^a	71(안)	-	-	41(안)	-	

a. Final value: 측정 마지막 시점의 값

b. Mean change: 측정시점과 baseline시점에서의 값 차이

표 26. [원추각막 및 각막확장증] 각막곡률측정치 Control 비교

저자	결과지표	단위	측정시점	중재법			비교법(Control)			P값	비고
				Mean	SD	Total (안구)	Mean	SD	Total (안구)		
Hersh (2011)	각막곡률측정치 (Maximum K)	D	3개월	58.3 ^a	9.09 ^a	71(안)	-	-	30(안)	-	
			1년	56.9 ^a	8.62	71(안)	0.29 ^b	1.19 ^b	30(안)	-	
	각막곡률측정치 (Average K)	D	3개월	47.7 ^a	6.78 ^a	71(안)	-	-	30(안)	-	
			1년	47.1 ^a	5.56 ^a	71(안)	0.20 ^b	0.79 ^b	30(안)	-	
	각막곡률측정치 (Flat K)	D	3개월	45.2 ^a	6.36 ^a	71(안)	-	-	30(안)	-	
			1년	44.9 ^a	5.40 ^a	71(안)	-	-	30(안)	-	
각막곡률측정치 (Steep K)	D	3개월	50.5 ^a	7.53 ^a	71(안)	-	-	30(안)	-		
		1년	49.7 ^a	6.08 ^a	71(안)	-	-	30(안)	-		

a. Final value: 측정 마지막 시점의 값

b. Mean change: 측정시점과 baseline시점에서의 값 차이

2) 구면렌즈대응치

Hersh et al(2011) 문헌에 따르면 시술 3개월, 1년 시점에서 구면렌즈대응치는 중재군에서 평균 -7.48D, -7.77D였다. 중재군에서의 구면렌즈대응치 지표가 3개월에 비해 1년 시점에서 감소하였다. 비교군에 대한 보고되지 않았다(표 27).

표 27. [원추각막 및 각막확장증] 구면렌즈대응치 비교

저자	결과지표	단위	측정시점	중재법			비교법			P값	비고
				Mean	SD	Total (안구)	Mean	SD	Total (안구)		
Hersh (2011)	구면렌즈대응치 (Manifest refraction spherical equivalent, MRSE)	D	3개월	-7.48	4.73	71(안)	-	-	-	-	Final value
			1년	-7.77	5.40	71(안)	-	-	-	-	Final value

3) 각막두께

Greenstein et al(2011) 문헌에 따르면 시술 3개월, 1년 시점에서 pupil-center 각막두께는 중재군에서 평균 441.5 μ m, 468.6 μ m, apex 각막두께는 평균 429.2 μ m, 455.2 μ m, thinnest 각막두께는 평균 409.7 μ m, 434.1 μ m였다. Sham 비교군에서는 시술 3개월 시점에서 pupil-center 각막두께는 평균 2.3 μ m 감소, apex 각막두께는 평균

0.07 μm 증가, thinnest 각막두께는 평균 1.5 μm 감소하였다(표 28). 중재군에서의 모든 각막두께 지표가 3개월에 비해 1년 시점에서 증가하였다. Control 비교군에서는 시술 3개월 시점에서 pupil-center 각막두께는 평균 1.6 μm 감소, apex 각막두께는 평균 1.9 μm 감소, thinnest 각막두께는 평균 0.67 μm 감소하였다(표 29).

표 28. [원추각막 및 각막확장증] 각막두께 Sham 비교

저자	결과지표	단위	측정시점	중재법			비교법 (Sham)			P 값	비고
				Mean	SD	Total (안구)	Mean	SD	Total (안구)		
Greenstein (2011)	각막두께 (pupil-center pachymetry)	μm	3개월	441.5 ^a	47.7 ^a	82(안)	-2.3 ^b	23.9 ^b	41(안)	-	
			1년	468.6 ^a	44.4 ^a	82(안)	-	-	41(안)	-	
	각막두께 (apex pachymetry)	μm	3개월	429.2 ^a	53.2 ^a	82(안)	0.07 ^b	21.2 ^b	41(안)	-	
			1년	455.2 ^a	51.0 ^a	82(안)	-	-	41(안)	-	
	각막두께 (thinnest pachymetry)	μm	3개월	409.7 ^a	52.3 ^a	82(안)	-1.5 ^b	18.4 ^b	41(안)	-	
			1년	434.1 ^a	51.4 ^a	82(안)	-	-	41(안)	-	

a. Final value: 측정 마지막 시점의 값

b. Mean change: 측정시점과 baseline시점에서의 값 차이

표 29. [원추각막 및 각막확장증] 각막두께 Control 비교

저자	결과지표	단위	측정시점	중재법			비교법 (Control)			P 값	비고
				Mean	SD	Total (안구)	Mean	SD	Total (안구)		
Greenstein (2011)	각막두께 (pupil-center pachymetry)	μm	3개월	441.5 ^a	47.7 ^a	82(안)	-	-	39(안)	-	
			1년	468.6 ^a	44.4 ^a	82(안)	-1.6 ^b	19.2 ^b	39(안)	0.4	
	각막두께 (apex pachymetry)	μm	3개월	429.2 ^a	53.2 ^a	82(안)	-	-	39(안)	-	
			1년	455.2 ^a	51.0 ^a	82(안)	-1.9 ^b	15.9 ^b	39(안)	0.5	
	각막두께 (thinnest pachymetry)	μm	3개월	409.7 ^a	52.3 ^a	82(안)	-	-	39(안)	-	
			1년	434.1 ^a	51.4 ^a	82(안)	-0.67 ^b	13.9 ^b	39(안)	0.2	

a. Final value: 측정 마지막 시점의 값

b. Mean change: 측정시점과 baseline시점에서의 값 차이

4) 나안시력

Hersh et al(2011) 문헌에 따르면 시술 3개월, 1년 시점에서 나안시력은 중재군에서 평균 0.82LogMAR, 0.77LogMAR 였다. Sham 비교군에서는 시술 3개월 시점에서 나안시력이 평균 0.08LogMAR 감소하였다(표 30). 중재군에서의 나안시력 LogMAR 가 3개월에 비해 1년 시점에서 개선되었다. Control 비교군에서는 시술 12개월 시점에서 나안시력이 평균 0.04LogMAR 감소하였다(표 31).

Greenstein et al(2012) 문헌에 따르면 1년 시점에서 나안시력이 중재군에서 평균 0.09LogMAR 감소하였다(표 31).

표 30. [원추각막 및 각막확장증] 나안시력 Sham 비교

저자	결과지표	단위	측정 시점	중재법			비교법 (Sham)			P 값	비 고
				Mean	SD	Total (안구)	Mean	SD	Total (안구)		
Hersh (2011)	나안시력 (Uncorrected distance visual acuity: UDVA)	LogMAR	3개월	0.82 ^a	0.37 ^a	71(안)	-0.08 ^b	0.23 ^b	41(안)	-	
			1년	0.77 ^a	0.37 ^a	71(안)	-	-	41(안)	-	

a. Final value: 측정 마지막 시점의 값
 b. Mean change: 측정시점과 baseline시점에서의 값 차이

표 31. [원추각막 및 각막확장증] 나안시력 Control 비교

저자	결과지표	단위	측정 시점	중재법			비교법 (Control)			P 값	비 고
				Mean	SD	Total (안구)	Mean	SD	Total (안구)		
Greenstein (2012)	나안시력 (Uncorrected distance visual acuity: UDVA)	LogMAR	1년	-0.09 ^b	0.25 ^b	96(안)	-	-	42(안)	-	
Hersh (2011)	나안시력 (Uncorrected distance visual acuity: UDVA)	LogMAR	3개월	0.82 ^a	0.37 ^a	71(안)	-	-	30(안)	-	
			1년	0.77 ^a	0.37 ^a	71(안)	-0.04 ^b	0.18 ^b	30(안)	-	

a. Final value: 측정 마지막 시점의 값
 b. Mean change: 측정시점과 baseline시점에서의 값 차이

5) 교정시력

Hersh et al(2011) 문헌에 따르면 시술 3개월, 1년 시점에서 교정시력은 중재군에서 평균 0.30LogMAR, 0.23LogMAR였다. 중재군에서의 교정시력 LogMAR가 3개월에 비해 1년 시점에서 개선되었다. Sham 비교군에서는 보고되지 않았으며, Control 비교군에서는 시술 12개월 시점에서 교정시력이 평균 0.04LogMAR 감소하였다(표 32).

Greenstein et al(2012) 문헌에 따르면 1년 시점에서 교정시력이 중재군에서 평균 0.10LogMAR 감소하였다(표 32).

표 32. [원추각막 및 각막확장증] 교정시력 비교

저자	결과지표	단위	측정 시점	중재법			비교법(Sham)			P 값	비 고
				Mean	SD	Total (안구)	Mean	SD	Total (안구)		
Greenstein (2012)	교정시력 (Corrected distance visual acuity: CDVA)	LogMAR	1년	-0.10 ^b	0.18 ^b	96(안)	-	-	42(안)	-	
Hersh (2011)	교정시력 (Corrected distance visual acuity: CDVA)	LogMAR	3개월	0.30 ^a	0.22 ^a	71(안)	-	-	30(안)	-	
			1년	0.23 ^a	0.21 ^a	71(안)	-0.04 ^b	0.14 ^b	30(안)	-	

a. Final value: 측정 마지막 시점의 값

b. Mean change: 측정시점과 baseline시점에서의 값 차이

3. GRADE 수행 결과

결과변수 중 유효성 지표에 대해서 근거수준평가를 수행하였다. 유효성 지표에 대해서는 Follow-up 기간 3년을 기준으로 하위군 분석을 수행하였기 때문에, 근거수준평가 또한 3년을 기준으로 구분하여 기술하였다.

3.1 원추각막

중요도가 매우 중요함(Critical)인 결과변수는 각막곡률측정치, 난안시력, 최대교정시력이었다. Follow-up 기간이 3년 미만인 연구에 대해 살펴보면, 각막곡률측정치, 난안시

력, 최대교정시력은 ‘Moderate’의 근거수준으로 평가되었다. 각막곡률측정치는 합성한 5개의 문헌간의 이질성 검정 결과 $I^2 > 50\%$ 이상이므로 비일관성에서 1등급 낮아졌으며, 나안시력과 최대교정시력은 참여자 수가 적어서 비정밀성에서 1등급 낮추었다. 3년 이상인 연구에 대해 살펴보면, 각막곡률측정치, 나안시력, 최대교정시력 모두 ‘Moderate’의 근거수준으로 평가되었다. 각막곡률측정치, 나안시력, 최대교정시력 모두 참여자 수가 적어서 비정밀성에서 1등급 낮추었다.

중요도가 중요함(Important)인 결과변수는 구면렌즈대응치, 굴절원주, 각막두께였다. Follow-up 기간이 3년 미만인 연구에 대해 살펴보면, 구면렌즈대응치는 ‘High’, 굴절원주, 각막두께는 ‘Moderate’의 근거수준으로 평가되었다. 굴절원주와 각막두께는 참여자 수가 적어서 비정밀성에서 1등급 낮추었다. 3년 이상인 연구에 대해 살펴보면, 구면렌즈대응치와 굴절원주는 ‘Moderate’, 각막두께는 ‘Low’의 근거수준으로 평가되었다. 구면렌즈대응치와 굴절원주는 참여자 수가 적어서 비정밀성에서 1등급 낮추었다. 각막두께는 합성한 2개의 문헌간의 이질성 검정 결과 $I^2 > 50\%$ 이상이므로 비일관성에서 1등급 낮아졌으며, 또한 참여자 수가 적어서 비정밀성에서 1등급 낮아져 총 2등급이 낮추었다.

표 33. [원추각막] 각막교차결합술 GRADE

Certainty assessment							중재 군	비교 군	Absolute	근거 수준	중요도
문헌 수	연구 유형	비돌림 위험	비일관성	비직접성	비정밀성	other					
각막곡률측정치(Keratometry) 측정시점 3년미만											
5	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	214	212	MD -1.43D (-2.15 to -0.71)	⊖⊖ ⊖○ MODE RATE	CRITICAL
각막곡률측정치(Keratometry) 측정시점 3년이상											
2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	60	60	MD -2.78D (-2.9 to -2.66)	⊖⊖ ⊖○ MODE RATE	CRITICAL
구면렌즈대응치(Spherical equivalent) 측정시점 3년미만											
2	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	128	129	MD 0.93D (0.22 to 1.64)	⊖⊖ ⊖⊖ HIGH	IMPORTANT
구면렌즈대응치(Spherical equivalent) 측정시점 3년이상											
1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	46	48	MD 0.18D (0.01 to 0.35)	⊖⊖ ⊖○ MODE RATE	IMPORTANT
굴절원주(Refractive cylinder) 측정시점 3년미만											

Certainty assessment							중재 군	비교 군	Absolute	근거 수준	중요도
문헌 수	연구 유형	비돌림 위험	비일관성	비직접성	비정밀성	other					
1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	26	26	MD 0.47D (0.25 to 1.19)	⊖⊖ ⊖○ MODE RATE	IMPORTANT
굴절원주(Refractive cylinder) 측정시점 3년이상											
1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	46	48	MD 0.27DC (0.07 to 0.47)	⊖⊖ ⊖○ MODE RATE	IMPORTANT
각막두께(corneal thickness) 측정시점 3년미만											
1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	26	26	MD 2.42μm (5.8 to 10.64)	⊖⊖ ⊖○ MODE RATE	IMPORTANT
각막두께(corneal thickness) 측정시점 3년이상											
2	RCT	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	60	60	MD 4.9μm (25.64 to 35.45)	⊖⊖ ○○ LOW	IMPORTANT
나안시력 (Uncorrected Visual Acuity, UCVA) 측정시점 3년미만											
1	RCT	serious ^c	not serious	not serious	not serious	none	102	1031	MD 5.5 logMAR Letters (1.74 to 9.26)	⊖⊖ ⊖○ MODE RATE	CRITICAL
나안시력 (Uncorrected Visual Acuity, UCVA) 측정시점 3년이상											
1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	48	48	MD -0.16 Snellen decimal equivalent (-0.18 to -0.14)	⊖⊖ ⊖○ MODE RATE	CRITICAL
최대교정시력(Best corrected visual acuity: BCVA) 측정시점 3년미만											
1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	26	26	MD -0.12 logMAR (-0.23 to -0.01)	⊖⊖ ⊖○ MODE RATE	CRITICAL
최대교정시력(Best corrected visual acuity: BCVA) 측정시점 3년이상											
2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	62	60	MD -0.04 logMAR (-0.05 to -0.03)	⊖⊖ ⊖○ MODE RATE	CRITICAL

※ RCT: 무작위임상시험연구
a. $I^2 > 50\%$ 이므로 이질성이 존재함.
b. OIS를 통해 산출된 최적표본의 수(군당 표본수: 64)를 만족하지 못함.
c. 비돌림 위험평가 항목 총 7개 중 3개는 Low, 3개는 High, 1개는 Uncertain임

3.2 각막확장증

1편의 문헌에 대해, 유효성 결과변수 모두에 대해 근거수준은 모두 'High'로 평가되었다.

표 34. [각막확장증] 각막교차결합술 GRADE

Certainty assessment							중재 군	비교 군	Absolute	근거 수준	중요도
문헌 수	연구 유형	비돌림 위험	비일관성	비직접성	비정밀성	other					
각막곡률측정치(Keratometry)											
1	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	91	88	MD -0.7D (-2.68 to 1.28)	⊖⊖ ⊖⊖ HIGH	CRITICAL
구면렌즈대응치(Spherical equivalent)											
1	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	91	88	MD 1D (-0.26 to 2.26)	⊖⊖ ⊖⊖ HIGH	IMPORTANT
나안시력 (Uncorrected Visual Acuity, UCVA)											
1	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	91	88	MD 4 logMAR Letters (-0.25 to 8.25)	⊖⊖ ⊖⊖ HIGH	CRITICAL
최대교정시력(Best corrected visual acuity, BCVA)											
1	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	91	88	MD 4.2 logMAR Letters (0.46 to 7.94)	⊖⊖ ⊖⊖ HIGH	CRITICAL

※ RCT: 무작위임상시험연구

3.3 원추각막 및 각막확장증

메타분석을 실시하지 못하여 평가에서 제외하였다.

IV

요약 및 결론

1. 평가결과 요약

각막교차결합술(Corneal Collagen Cross-Linking)은 원추각막 및 의인성 각막확장증 환자를 대상으로 자외선 A 광선을 이용하여, 각막 실질의 분자결합 구조를 강화시키고 각막의 모양변화를 저지시키기 위한 시술로 2010년 신의료기술평가를 수행하였다.

보건복지부는 비급여 항목 485개 기술을 모두 급여 항목으로 전환하기 위해 진행 중에 있으며, 동 기술은 2020년 의사결정 예정 항목 중 신의료기술평가를 받은 기술에 해당한다. 따라서, 이번 의료기술재평가 사업(NR19-001, 연구책임자: 최인순 연구위원)을 수행하면서 각막교차결합술의 안전성 및 유효성 근거를 업데이트 하고자 수행하였다.

1.1. 문헌선정 결과

각막교차결합술은 KoreaMed를 포함한 5개 국내 데이터베이스와 MEDLINE, EMBASE 및 Cochrane Library의 국외 데이터베이스를 이용하여 문헌 선정을 진행하였다. 문헌검색부터 선택기준 적용 및 자료추출까지 각 단계는 모두 소위원회와 아울러 2명의 평가자가 각 과정을 독립적으로 수행하였다. 검색전략을 통해 총 3,400편의 문헌이 검색되었고, 이 중 선택 및 배제기준을 적용하여 총 무작위임상연구시험(RCT) 13편이 최종 평가에 포함되었다.

1.2. 안전성 결과

각막교차결합술 평가는 중재군과 비교군과의 비교를 통해 동 시술 시행 후 나타난 각막손상과 합병증 및 부작용을 안전성 결과로 선정하였다.

원추각막 환자를 대상으로 한 각막교차결합술의 안전성은 선택된 문헌 13편 중 8편의 문헌에서 보고되었다. 자외선에 의한 각막손상을 보고한 문헌은 3편이었으며, 부작용으로서 내피세포밀도 감소가 보고되었으나 통계적으로 유의하지 않았다. 시술관련 합병증에 대해 보고한 문헌은 8편이었으며, 경미한 증상(각막혼탁, 각막미란, 안압, 불완전한 재상피화, 각막부종 및 작은 중심부근 침윤, 염증, 내피접힘, 불규칙한 각막 내피, 말초혈관신생 등)과 시력에 영향을 줄 수 있는 중대한 증상(각막 선, 상피결함, 시력감소 등)에 대해 보고하였다. 통계적으로 유의한 결과를 낸 문헌은 1편(Lang et al 2015)이었고, 각막혼탁에서 중재군이 비교군보다 수가 많았다.

의인성 각막확장증 환자를 대상으로 한 각막교차결합술의 안전성은 선택된 문헌 13편 중 1편의 문헌에서 보고되었다. 자외선에 의한 각막손상에 대해서는 언급하지 않았고, 시술관련 합병증에 대해 보고하였다. 각막혼탁, 각막 선, 상피결함, 시력감소에서 중재군이 비교군보다 수가 많았으나, 통계적으로 유의한 차이에 대해서는 보고되지 않았다.

원추각막 및 의인성 각막확장증 환자를 대상으로 한 각막교차결합술의 안전성은 보고되지 않았다.

1.3. 유효성 결과

각막교차결합술 평가는 중재군과 비교군과의 비교를 통해 동 시술 시행 후 나타난 각막지형도인 각막곡률측정치, 구면렌즈대응치, 굴절원주, 각막두께와 시력변화(나안시력, 최대교정시력)로 선정하였다.

원추각막

원추각막 환자를 대상으로 각막곡률측정치에 대해 보고된 8편 중 7편에 대해 메타분석을 수행할 수 있었다. 메타분석 결과, 비교군에 비해 중재군에서 유의하게 각막곡률측정치가 감소시켰으나 문헌 간 이질성은 높게 나타났다(MD -1.89, 95% CI [-2.90, -0.88], $I^2=96\%$)

각막곡률측정치에 대해 측정시점을 기준으로 3년 미만은 5개, 3년 이상은 2개의 문헌을 대상으로 하위군 분석하였다. 3년 미만을 기준으로 볼 때, 4편의 연구(Hersh et al 2017b, Seyedian et al 2015, Sharma et al 2015, Wittig-Silva et al 2008)에서는 중재군이 비교군보다 유의하게 각막곡률측정치 변화량이 감소하였고, 1편의 연구(Malik et al 2017)에서는 유의하게 각막곡률측정치가 감소하였다. 5편 연구를 종합적으로 고려

해 보았을 때, 문헌 간 이질성이 유의하게 나타났으나($I^2=83%$) 증재군과 비교군 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(MD -1.43, 95% CI [-2.15, -0.71]). 3년 이상을 기준으로 볼 때, 1편의 연구(Lang et al 2015)에서는 증재군이 비교군보다 유의하게 각막곡률측정치가 감소하였고, 나머지 1편의 연구(Wittig-Silva et al 2014)에서는 유의하게 각막곡률측정치 변화량이 감소하였다. 2편의 연구를 종합적으로 고려해 보았을 때, 문헌 간 이질성이 유의하게 나타나지 않았으며($I^2=0%$) 증재군과 비교군 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(MD -2.78, 95% CI [-2.90, -2.66]).

원추각막 환자를 대상으로 구면렌즈대응치에 대해 보고된 5편 중 3편에 대해 메타분석을 수행할 수 있었다. 메타분석 결과, 군 간 유의한 차이가 없었으며 문헌 간 이질성은 중증도로 나타났다(MD 0.49, 95% CI [-0.09, 1.06, $I^2=51%$]).

구면렌즈대응치에 대해 측정시점을 기준으로 3년 미만은 2개, 3년 이상은 1개의 문헌을 대상으로 하위군 분석하였다. 3년 미만을 기준으로 볼 때, 1편의 연구(Hersh et al 2017b)에서는 증재군이 비교군보다 유의하진 않지만 구면렌즈대응치가 증가하였고, 나머지 1편의 연구(Seyedian et al 2015)에서는 유의하게 구면렌즈대응치 변화량이 증가하였다. 2편 연구를 종합적으로 고려해 보았을 때, 문헌 간 이질성이 유의하게 나타나지 않았으며($I^2=0%$) 증재군과 비교군 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(MD 0.93, 95% CI [0.22, 1.64]). 3년 이상을 기준으로 볼 때, Wittig-Silva et al(2014) 문헌 1편이 해당하였으며 증재군이 비교군보다 유의하게 구면렌즈대응치 변화량이 증가하였다(MD 0.18, 95% CI [0.01, 0.35]).

원추각막 환자를 대상으로 굴절원주에 대해 보고된 3편 중 2편에 대해 메타분석을 수행할 수 있었다. 메타분석 결과, 비교군에 비해 증재군에서 유의하게 굴절원주 변화량이 증가하였으며 문헌 간 이질성은 낮게 나타났다(MD 0.28, 95% CI [0.09, 0.48], $I^2=0%$).

굴절원주에 대해 측정시점 3년 미만을 기준으로 볼 때, Seyedian et al(2015) 문헌 1편이 해당하였으며 증재군이 비교군보다 유의하진 않지만 굴절원주 변화량이 증가하였다(MD 0.47, 95% CI [-0.25, 1.19]). 3년 이상을 기준으로 볼 때, Wittig-Silva et al(2014) 문헌 1편이 해당하였으며 증재군이 비교군보다 유의하게 굴절원주 변화량이 증가하였다(MD 0.27, 95% CI [0.07, 0.47]).

원추각막 환자를 대상으로 각막두께에 대해 보고된 5편 중 3편에 대해 메타분석을 수행할 수 있었다. 메타분석 결과, 군 간 유의한 차이가 없었으며 문헌 간 이질성은 높게 나타났다.(MD 7.13, 95% CI [-5.08 20.07], $I^2=83%$).

각막두께에 대해 측정시점을 기준으로 3년 미만은 1개, 3년 이상은 2개의 문헌을 대상으로 하위군 분석하였다. 3년 미만을 기준으로 볼 때, Seyedian et al(2015) 문헌 1편이 해당하였으며 중재군이 비교군보다 유의하진 않지만 각막두께 변화량이 증가하였다(MD 2.42, 95% CI [-5.80, 10.64]). 3년 이상을 기준으로 볼 때, 1편의 연구(Lang et al 2015)에서는 중재군이 비교군보다 유의하진 않지만 각막두께가 감소하였으며, 나머지 1편의 연구(Wittig-Silva et al 2014)에서는 유의하게 각막두께 변화량이 증가하였다. 2편 연구를 종합적으로 고려해 보았을 때 문헌 간 이질성이 유의하게 나타났으며($I^2=63%$) 중재군과 비교군 간 유의한 차이가 없었다(MD 4.90, 95% CI [-25.64, 35.45]).

원추각막 환자를 대상으로 나안시력에 대해 보고된 문헌은 총 4편이었다. 나안시력에 대해서는 메타분석을 수행할 수 없었다.

나안시력이 언급된 4편 중 3편의 연구(Hersh et al 2017b, O'Brart et al 2011, Wittig-Silva et al 2014)에서 중재군의 나안시력이 더 호전되었다. Hersh et al(2017b)에서 1년 시점 측정값이 중재군은 16.3(LogMAR letters), 비교군은 10.8(LogMAR letters)로 비교군에 비해 중재군이 높았고, O'Brart et al(2011)에서도 3년 시점 측정값이 중재군은 0.33(Snellen decimal equivalent), 비교군은 0.21(Snellen decimal equivalent)로 비교군에 비해 중재군이 높았다. 또한 Wittig-Silva et al(2014)에 따르면, 시술 3년 후 나안시력은 중재군에서 평균 0.15LogMAR 감소하였고, 비교군에서는 평균 0.10LogMAR 증가하였다. 3년 후 변화량에 대해 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 있었다($p=0.001$).

원추각막 환자를 대상으로 최대교정시력에 대해 보고된 6편 중 3편에 대해 메타분석을 수행할 수 있었다. 메타분석 결과, 비교군에 비해 중재군에서 최대교정시력 측정치가 유의하게 개선되었으며, 문헌 간 이질성은 낮게 나타났다(MD -0.04, 95% CI [-0.07, -0.02], $I^2=8%$).

최대교정시력에 대해 측정시점을 기준으로 3년 미만은 1개, 3년 이상은 2개의 문헌을 대상으로 하위군 분석하였다. 3년 미만을 기준으로 볼 때, Seyedian et al(2015) 문헌 1편이 해당하였으며 중재군이 비교군보다 유의하게 최대교정시력 변화량이 감소하였다(MD -0.12, 95% CI [-0.23, -0.01]). 3년 이상을 기준으로 볼 때, 1편의 연구(Lang et al 2015)에서는 중재군이 비교군보다 유의하진 않지만 최대교정시력 측정치가 개선되었으며, 나머지 1편의 연구(Wittig-Silva et al 2014)에서는 유의하게 최대교정시력 변화량이 감소하였다. 2편 연구를 종합적으로 고려해 보았을 때, 문헌 간 이질성이 유의하게 나타나지 않았으며($I^2=0%$) 중재군과 비교군 간 유의한 차이가 있었다(MD -0.04, 95% CI [-0.05, -0.03]).

의인성 각막확장증

의인성 각막확장증 환자를 대상으로 한 각막교차결합술의 유효성에 대해 보고한 문헌은 1편(Hersh et al 2017a)이었다. 유효성 지표는 4개(각막곡률측정치, 구면렌즈대응치, 나안시력, 교정시력)였으며 측정시점은 1년 시점이었다. 최대각막곡률측정치는 중재군에서 평균 54.7D였고, 비교군에서 평균 55.4D였다. 구면렌즈 대응치는 중재군에서 평균 -2.6D였고, 비교군에서 평균 -3.6D였다. 나안시력은 중재군에서 평균 18.9LogMAR였고, 비교군에서 평균 14.9LogMAR였다. 교정시력은 중재군에서 평균 42.0LogMAR였고, 비교군에서 평균 37.8LogMAR였다. 모든 지표에 대해 중재군과 비교군 간의 유의한 차이에 대해서는 보고되지 않았다.

원추각막 및 의인성 각막확장증

원추각막 및 각막확장증이 혼재되어 있는 문헌은 총 3편이었다. 이 중 2편(Hersh et al 2011, Greenstein et al 2011)은 비교군으로 Sham(received riboflavin alone)과 Control(무치료군)을 두었다. 나머지 1편(Greenstein et al 2012)은 무치료군을 비교군으로 하였다. 유효성 지표는 5개(각막곡률측정치, 구면렌즈대응치, 각막두께, 나안시력, 교정시력)였으며, 측정시점은 3개월, 1년 시점이었다.

Hersh et al(2011) 문헌에 따르면, 원추각막 및 각막확장증 대상으로 최대각막곡률측정치는 중재군에서 평균 58.3D(3개월), 56.9D(1년), 평균각막곡률측정치는 평균 47.7D(3개월), 47.1D(1년), Flat 각막곡률측정치는 평균 45.2D(3개월), 44.9D(1년), Steep 각막곡률측정치는 평균 50.5D(3개월), 49.7D(1년)였다. 중재군에서의 모든 각막곡률측정치 지표가 3개월에 비해 1년 시점에서 감소하였다. Sham 비교군에서는 시술 3개월 시점에서 Flat 각막곡률측정치가 평균 0.54D 증가하였다. Control 비교군에서는 시술 12개월 시점에서 최대각막곡률측정치가 평균 0.29D 증가하였고, 평균각막곡률측정치가 평균 0.20D 증가하였다. 구면면렌즈대응치는 중재군에서 평균 -7.48D(3개월), -7.77D(1년)였다. 중재군에서의 구면면렌즈대응치 지표가 3개월에 비해 1년 시점에서 감소하였다. 나안시력은 중재군에서 평균 0.82LogMAR(3개월), 0.77LogMAR(1년)였다. 중재군에서의 나안시력 LogMAR가 3개월에 비해 1년 시점에서 개선되었다. Sham 비교군에서는 시술 3개월 시점에서 나안시력이 평균 0.08LogMAR 감소하였다. Control 비교군에서는 시술 12개월 시점에서 나안시력이 평균 0.04LogMAR 감소하였다. 교정시력은 중재군에서 평균 0.30LogMAR(3개월), 0.23LogMAR(1년)였다. 중재군에서의 교정시력 LogMAR가 3개월에 비해 1년 시점에서 개선되었다. Sham 비교군에서는 보고되지

않았으며, Control 비교군에서는 시술 12개월 시점에서 교정시력이 평균 0.04LogMAR 감소하였다.

Greenstein et al(2011) 문헌에 따르면, 원추각막 및 각막확장증 대상으로 pupil-center 각막두께는 중재군에서 평균 441.5 μ m(3개월), 468.6 μ m(1년), apex 각막두께는 평균 429.2 μ m(3개월), 455.2 μ m(1년), thinnest 각막두께는 평균 409.7 μ m(3개월), 434.1 μ m(1년)였다. 중재군에서의 모든 각막두께 지표가 3개월에 비해 1년 시점에서 증가하였다. Sham 비교군에서는 시술 3개월 시점에서 pupil-center 각막두께는 평균 2.3 μ m 감소, apex 각막두께는 평균 0.07 μ m 증가, thinnest 각막두께는 평균 1.5 μ m 감소하였다. Control 비교군에서는 시술 3개월 시점에서 pupil-center 각막두께는 평균 1.6 μ m 감소, apex 각막두께는 평균 1.9 μ m 감소, thinnest 각막두께는 평균 0.67 μ m 감소하였다.

Greenstein et al(2012) 문헌에 따르면, 1년 시점에서 나안시력은 중재군에서 평균 0.09LogMAR 감소하였으며 교정시력은 중재군에서 평균 0.10LogMAR 감소하였다

1.4. GRADE 결과

원추각막

중요도가 매우 중요함(Critical)인 결과변수는 각막곡률측정치, 나안시력, 최대교정시력이었다. 근거수준 평가는 모두 'Moderate'로 평가되었다.

중요도가 중요함(Important)인 결과변수는 구면렌즈대응치, 굴절원주, 각막두께였다. Follow-up 기간이 3년 미만인 연구에 대해 살펴보면, 구면렌즈대응치는 'High', 굴절원주, 각막두께는 'Moderate'의 근거수준으로 평가되었다. 3년 이상인 연구에 대해 살펴보면, 구면렌즈대응치와 굴절원주는 'Moderate', 각막두께는 'Low'의 근거수준으로 평가되었다.

의인성 각막확장증

중요도가 매우 중요함(Critical)인 결과변수는 각막곡률측정치, 나안시력, 최대교정시력이었다. 결과변수 모두에 대해 근거수준은 'High'로 평가되었다.

중요도가 중요함(Important)인 결과변수는 구면렌즈대응치였다. 근거수준은 'High'로 평가되었다.

원추각막 및 의인성 각막확장증

메타분석을 실시하지 못하여 평가에서 제외하였다.

2. 결론

원추각막 환자를 대상으로 한 각막교차결합술의 안전성은 자외선에 의한 각막손상으로 수술 후 내피세포밀도 감소가 보고되었으나, 소위원회에서는 감소된 수치정도가 내피세포 검사방법의 재현성에 있어서 오차 허용 범위 내에 포함된다는 의견이었다. 시술 관련 합병증으로 경미한 증상(각막흔탁, 각막부종, 각막미란, 염증, 안압 등)을 보고하였으나, 이는 시술 후 단기간에 보이는 증상이며 시간이 지남에 따라 소멸될 것으로 판단하였다. 따라서 본 소위원회에서는 원추각막 환자를 대상으로 한 각막교차결합술이 비교적 안전한 시술로 평가하였다.

원추각막 환자를 대상으로 나안시력을 제외한 유효성지표에 대해 메타 분석한 결과, 비교군에 비해 각막교차결합술을 시행한 군의 각막곡률측정치가 감소, 최대교정시력이 개선되어 유의하게 증상이 호전되었다. 하지만 각막곡률측정치 지표의 경우, 측정시점 3년을 기준으로 3년 미만일 때 문헌 간 이질성이 높게 나와서 해석에 유의할 필요가 있었다. 반면 굴절원주 변화량은 중재군에서 오히려 증가하여 유의하게 호전되지 않았다. 하지만 메타분석에 포함된 2편의 연구 중 1편은 1년, 나머지 1편은 3년의 연구기간을 두어 분석한 결과이므로, 유효성에 대한 결론을 내기 위해서는 더 많은 문헌보고가 이루어져야 가능할 것이다. 구면렌즈대응치와 각막두께에서도 통계적으로 유의하지 않아 호전됨을 보이지 못하였다. 나안시력은 메타분석은 시행되지 않았지만, 언급된 4편 중 3편의 문헌에서 중재군의 나안시력이 더 호전되었다.

의인성 각막확장증 환자를 대상으로 분석한 결과, 비교군에 비해 각막교차결합술을 시행한 군에서 각막곡률측정치의 값이 작았고, 구면렌즈대응치는 숫자 '0'에 가까웠으며, 시력 지표에서는 나안시력 및 교정시력 LogMAR letters 측정값이 높아 증상이 호전 또는 유지되는 것으로 보이나, 통계적으로 유의한 차이를 보고하지 않았다. 문헌이 1편에 불과한 것을 고려하면 유효성에 대한 결론을 내기 위해서는 추후 더 많은 문헌보고가 추가되어야 할 것이다.

원추각막 및 의인성 각막확장증 환자를 대상으로 분석한 결과, 각막교차결합술을 시행한 군에서 시술 후 3개월에 비해 1년 시점에서 각막곡률측정치의 값이 작았고, 각막두께

는 커져 증상이 호전 또는 유지되었다. 시력지표에서는 1편의 논문(Hersh et al 2011)에서는 나안시력 및 교정시력은 중재군에서의 나안시력 LogMAR가 3개월에 비해 1년 시점에서 개선되었으며, 나머지 1편(Greenstein et al 2012)의 논문에서도 LogMAR 시력변화량이 감소하여 개선되는 결과를 보였다. 하지만 해당 지표들은 통계적으로 유의한 값을 보고하지 않았다.

각막교차결합술 소위원회는 현재 평가결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

각막교차결합술은 원추각막 환자를 대상으로 각막의 모양변화를 저지시켜 증상을 완화시키는데 안전하고 유효한 기술이라고 볼 수 있다. 또한, 동 시술이 기존의 시술에 비해 비침습적이라는 장점을 가지고 있고, 원추각막 진행을 저지시키는 대안으로 고려할만한 의료기술이라는 의견이었다. 하지만, 의인성 각막확장증 환자에 대해서는 근거가 충분하지 않으므로 더 많은 문헌적 검토가 필요할 것으로 판단하였다.

의료기술재평가위원회는 “각막교차결합술”에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였다(2019.09.20.).



참고문헌

- 건강보험심사평가원. 각막교차결합술(신의료기술평가보고서). 2010
- 김국희, 안건, 정의상, 정태영. 원추각막에 시행한 전층각막이식술과 심부표층각막이식술의 수술결과에 대한 비교연구. 대한안과학회지 2008; 49: 222-229.
- 김현승, 김효명, 성공제, 유영석. 안과학 2017.
- 대한안과학회편저. 안과검사 대한안과학회 2002.
- 서울대학교 의과대학 안과학교실. Available from: URL:<http://eyedoctor.nanuminet.co.kr>
- 신민철, 김선희, 이하범. Epikeratoplasty를 이용한 원추각막의 치료. 대한안과학회지 1990; 31: 1278-1284.
- 양승재, 김태임, 차홍원. Wave-front Guided LASIK과 기존의 LASIK 후 3개월 임상 결과 비교. 대한안과학회지 2004;45:117-124.
- 양지호, 김태기, 진경현. 중증 진행 원추각막 환자에서 각막 교차결합술을 시행한 2 예. 대한안과학회지 2012;53:872-879.
- 양지호, 진경현. 각막 교차결합술을 시행받은 원추각막 환자에서 각막전면높이 변화에 따른 결과 분석. 대한안과학회지 2013;54:199-209
- 윤정우, 정성근, 이상욱. 원추각막에 대한 각막이식수술의 임상 성적. 대한안과학회지 1993;34: 85-90.
- 이재림, 김미금. 한국인 원추각막 콘택트렌즈를 이용한 치료형태 분석. 대한안과학회지 2004;45: 725-731.
- 이평, 진경현. 한국인 진행성 원추각막 환자에서 각막 교차결합술의 임상 효과. 대한안과학회지 2011;52:23-28
- 지동현, 김만수. LASIK 시술 후에 발생한 의인성 각막 확장증의 임상양상. 대한안과학회지 2004; 45:920-927.
- 한국외안부학회. 각막 2013.
- Agrawal VB. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: Results in Indian eyes. Indian Journal of Ophthalmol 2009;57:111-114.
- Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. Journal of Cataract and Refractive Surgery 2006;32:837-845.

- Colin J, Velou S. Utilization of refractive surgery technology in keratoconus and corneal transplants. *Current Opinion in Ophthalmology* 2002;13:230-234.
- Coskunseven E, Jankov MR, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *Journal of Refractive Surgery* 2009;25:371-376
- Greenstein SA, Fry KL, Hersh MJ, Hersh PS. Higher-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2012;38(2):292-302.
- Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2011;37(4):691-700.
- Hafezi F, Janellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 2007;33:2035-2040.
- Hashemi H, Alvani A, Seyedian MA, Yaseri M, Khabazkhoob M, Hamed Esfandiari H. Appropriate Sequence of Combined Intracorneal Ring Implantation and Corneal Collagen Cross-Linking in Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea* 2018;37(12):1601-1607.
- Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2011;37(1):149-160.
- Hersh PS, Stulting RD, David Muller, Durrie DS, Rajpal RK. US multicenter clinical trial of corneal collagen crosslinking for treatment of corneal ectasia after refractive surgery. *Ophthalmology* 2017;(124)10:1475-1484.
- Hersh PS, Stulting RD, David Muller, Durrie DS, Rajpal RK. United States multicenter clinical trial of corneal collagen crosslinking for keratoconus treatment. *Ophthalmology* 2017;124(9):1259-1270
- Ihalainen A. Clinical and epidemiological features of keratoconus and external factors in the pathogenesis of the disease. *Acta Ophthalmologica Supplement* 1986;178:1-64.
- Kennedy RH, Boume WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *American Journal of Ophthalmology* 1986;101:267-273.
- Kim, BZ, Jordan CA, McGhee CNJ, Patel DV. Natural history of corneal haze after corneal collagen crosslinking in keratoconus using Scheimpflug analysis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2016;42(7):1053-1059.
- Kobashi, Hidenaga, Shi Song Rong. Corneal collagen cross-linking for keratoconus: systematic review. *BioMed research international* 2017;2017.
- Lang SJ, Messmer EM, Geerling G, Mackert MJ, Brunner T, Dollak S et al. Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus. *BMC ophthalmology* 2015;15(1):78.
- Malik S, Humayun S, Nayyar S, Ishaq M. Determining the efficacy of corneal

- crosslinking in progressive keratoconus. *Pakistan journal of medical sciences* 2017;33(2):389-392.
- Medical Services Advisory Committee(MSAC). Intrastromal corneal ring segments(ICRS) for keratoconus and corneal ectasia. Assessment Report 2007.
- Melki SA, Azar DT. LASIK complications: Etiology, management, and prevention. *Survey of Ophthalmology* 2001;46:95-116.
- Olivares JL, Guerrero JC, Bermudez FJ, Serrano LD. Keratoconus: age of onset and natural history. *Optometry and Vision Science* 1997;75:147-151.
- O'Brart DPS, Chan E, Samaras K, Patel P, Shah SP. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *British Journal of Ophthalmology* 2011;95(11):1519-1524.
- Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 2008;34:796-801.
- Seiler T, Farhad H. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea*. 2006;25:1057-1059.
- Seyedian MA, Aliakbari S, Miraftab M, Hashemi H, Asgari S, Khabazkhoob M. Corneal collagen cross-linking in the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled contralateral eye study. *Middle East African journal of ophthalmology* 2015;22(3):340.
- Sharma N, Suri K, Sehra SV, Titiyal JS, Sinha R, Tandon R et al. Collagen cross-linking in keratoconus in Asian eyes: visual, refractive and confocal microscopy outcomes in a prospective randomized controlled trial. *International ophthalmology* 2015;35(6):827-832.
- Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 2007;26:385-389.
- Spoerl E, Seiler T. Induction of cross-links in cornea tissue. *Experimental Eye Research* 1998;66:97-103.
- Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Rpsetta P, Vinciguerra R, Seiler T et al. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology* 2009;116:369-378.
- Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *Journal of Refractive Surgery* 2008;24: S720-S725.
- Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, BSc TW, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology* 2014;121(4):812-821.
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *American Journal of Ophthalmology* 2003;135:620-627.

VI

부록

1. 소위원회

각막교차결합술은 신의료기술평가 전문평가위원회 명단에서 무작위로 선정한 위원 3인 (안과2인, 근거기반의학 1인)과 대한안과학회에서 추천해 준 안과 전문의 2인으로 구성 하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

1.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2019년 5월 10일 17:00
- 회의내용: 행위정의, 연구계획서 논의

1.2. 제2차 소위원회

- 회의일시: 2019년 6월 12일 19:00
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료분석계획 논의

1.3. 제3차 소위원회

- 회의일시: 2019년 7월 10일 19:00
- 회의내용: 결과합성 및 결론방향 논의

2. 문헌 검색 전략

2.1. 국외 데이터베이스

2.1.1. Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) (1946 to May 21, 2019)

〈검색일: 2019. 5. 23.〉

No.	Searches	MEDLINE
1	exp corneal disease/	51,961
2	(corn\$3 adj2 (edema or ectasia)).mp.	3,779
3	kerat\$7.mp.	121,928
4	KC.mp.	7,373
5	1 or 2 or 3 or 4	153,674
6	(cross adj2 link\$4 adj2 (corn\$4 or collagen)).mp.	3,929
7	((riboflavin or ultraviolet or UV\$2) adj4 cross adj2 link\$4).mp.	2,205
8	x-linking.mp.	7
9	C3-R.mp.	82
10	CCL.mp.	5,291
11	CXL.mp.	1,088
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	11,524
13	5 and 12	1,500
14	animal/	6,406,911
15	human/	17,743,837
16	14 not (14 and 15)	4,549,076
17	13 not 16	1,340
18	limit 17 to yr="2008-current"	1,292

2.1.2. Ovid-Embase(1974 to 2019 May 21) <검색일: 2019. 5. 23.>

No.	Searches	EMBASE
1	exp corneal disease/	72,670
2	'corneal disease'.mp.	1,200
3	exp corneal edema/	5,585
4	'corneal edema'.mp.	2,876
5	exp keratitis/	29,493
6	'keratitis'.mp.	22,412
7	exp keratoconus/	7,506
8	'keratoconus'.mp.	8,182
9	'corneal ectasia'.mp.	622
10	'KC'.mp.	10,072
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	85,414
12	'corneal*4 cross*2 linking'.mp.	587
13	'collagen*4 cross*2 linking'.mp.	1,883
14	'riboflavin*4 cross*2 linking'.mp.	28
15	'ultraviolet*4 cross*2 linking'.mp.	74
16	'x*2 linking'.mp.	16
17	'C3-R'.mp.	163
18	'CXL'.mp.	1,288
19	'CCL'.mp.	5,175
20	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	8,177
21	11 and 20	1,560
22	animal/	1,414,524
23	human/	19,524,677
24	22 not (22 and 23)	1,037,196
25	21 not 24	1,546
26	limit 25 to yr="2008 -Current"	1,501

2.1.3. Cochrane Library <검색일: 2019. 5. 23.>

No.	Searches	Cochrane
1	MeSH descriptor: [Corneal Diseases] explode all trees	1,779
2	corn* near/2 (edema or ectasia)	553
3	kerat*	7,735
4	KC	4,925
5	#1 or #2 or #3 or #4	13,418
6	(cross near/2 link* near/2 (corn* or collagen))	426
7	((riboflavin or ultraviolet or UV*) near/4 cross near/2 link*)	41
8	x-linking	0
9	"C3-R"	9
10	CCL	177
11	CXL	173
12	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	652
13	#5 and #12 with Cochrane Library publication date from Jan 2008 to May 2019, in Trials	239

2.2. 국내 데이터 베이스

2.2.1. KoreaMed <검색일자: 2019. 5. 23.>

#	Searches	KoreaMed
1	corneal cross-linking	7
2	collagen cross-linking	65
3	C3-R	0
4	x-linking	0

2.2.2. RISS(한국교육학술정보원) <검색일자: 2019. 5. 23.>

#	Searches	RISS
1	각막교차결합술	6
2	corneal cross-linking	8
3	collagen cross-linking	84

- 국내학술지 논문 건수만 해당함

2.2.3. KISS(학술데이터베이스) <검색일자: 2019. 5. 23.>

#	Searches	KISS
1	각막교차결합술	4
2	corneal cross-linking	6
3	collagen cross-linking	52

2.2.4. KMBASE(한국의학논문데이터베이스) <검색일자: 2019. 5. 23.>

#	Searches	KMBASE
1	각막교차결합술	2
2	corneal cross-linking	3
3	collagen cross-linking	13
4	C3-R	29
5	x-linking	1

- 국내 발표 논문 건수만 해당함

2.2.5. NDSL(국가과학기술정보센터) <검색일자: 2019. 5. 23.>

#	Searches	KMBASE
1	각막교차결합술	6
2	corneal cross-linking	9
3	collagen cross-linking	47
4	C3-R	35
5	x-linking	1

- 국내 논문 건수만 해당함

3. 최종 선택 문헌

선택된 문헌은 대상환자, 제1저자의 알파벳, 출판년도의 역순 순으로 구분하였다.

연 번	1저자	제목	서지정보
원추각막(9편)			
1	Hersh	United States Multicenter Clinical Trial of Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus Treatment	Ophthalmology 2017;124(9):1259-1270
2	Kim	Natural history of corneal haze after corneal collagen crosslinking in keratoconus using Scheimpflug analysis	Journal of Cataract & Refractive Surgery 2016;42(7):1053-1059
3	Lang	Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus	B M C ophthalmology 2015;15(1):78.
4	Malik	Determining the efficacy of corneal crosslinking in progressive keratoconus	Pakistan journal of medical sciences 2017;33(2):389-392
5	O'Brart	A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus	British Journal of Ophthalmology 2011;95(11):1519-1524
6	Seyedian	Corneal Collagen Cross-Linking in the Treatment of Progressive Keratoconus: A Randomized Controlled Contralateral Eye Study	Middle East African journal of ophthalmology 2015;22(3):340.
7	Sharma	Collagen cross-linking in keratoconus in Asian eyes: visual, refractive and confocal microscopy outcomes in a prospective randomized controlled trial	International ophthalmology 2015;35(6):827-832.
8	Wittig-Silva	A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: Three-year results	Ophthalmology 2014;121(4):812-821.
9	Wittig-Silva	A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results	Journal of Refractive Surgery 2008;24:S720-S725.
각막확장증(1편)			
10	Hersh	U.S. Multicenter Clinical Trial of Corneal Collagen Crosslinking for Treatment of Corneal Ectasia after Refractive Surgery	Ophthalmology 2017;(124)10:1475-1484.

연 번	1저자	제목	서지정보
원추각막 및 각막확장증(3편)			
11	Greenstein	Higher-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia	Journal of Cataract & Refractive Surgery 2012;38(2):292-302.
12	Greenstein	Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results	Journal of Cataract & Refractive Surgery 2011;37(4):691-700.
13	Hersh	Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results	Journal of Cataract & Refractive Surgery 2011;37(1):149-160.

4. 배제문헌 목록

배제문헌은 원문검토 후 배제된 문헌 61개 중 중복문헌 2개를 제외한 59개에 대해 제1저자의 알파벳, 출판년도의 역순 순으로 구분하였다.

문헌배제사유

1. 사전에 정의한 연구대상자에 대한 연구가 아닌 문헌
2. 사전에 정의한 증재법에 대해 연구가 아닌 문헌
3. 사전에 정의한 비교법과 비교되어 연구되지 않은 문헌
4. 사전에 정의한 연구결과가 하나 이상 보고되지 않은 문헌
5. 사전에 정의한 연구설계와 맞지 않은 문헌
6. 원저가 아닌 연구(총설, letter, comment 등)
7. 동물실험 또는 전임상시험
8. 동료심사된 학술지에 게재되지 않은 문헌
9. 초록만 발표된 연구
10. 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌
11. 원문 확보 불가

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
1	김부기	각막 콜라겐 교차결합술, 스마일수술 병합수술과 단독 스마일수술의 초기 임상성적 비교	J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(10):1122-1130.	1
2	Akhtar	Keratoconus corneal architecture after riboflavin/ultraviolet A cross-linking: ultrastructural studies	Molecular vision 2013;19:1526.	7
3	Al-Tuwairqi	Intracorneal ring segments implantation followed by same-day topography-guided PRK and corneal collagen CXL in low to moderate keratoconus	Journal of Refractive Surgery 2013;29(1):59-64	5
4	Asgari	Photopic, Mesopic, and Scotopic Visual Acuity After 18 mW/cm ² Accelerated Corneal Cross-Linking	Eye & contact lens 2018;44: S185-S189.	5
5	Asgari	Scotopic contrast sensitivity and glare after accelerated corneal cross-linking	Clinical and Experimental Optometry 2018; 101(1):52-56.	5
6	Bak-Nielsen	Dynamic Scheimpflug-based assessment of keratoconus and the effects of corneal cross-linking	Journal of refractive surgery 2014; 30(6): 408-414.	2
7	Bikbova	Complete corneal ring (MyoRing) implantation versus MyoRing implantation combined with corneal collagen crosslinking for keratoconus: 3-year follow-up	International ophthalmology 2018; 38(3): 1285-1293.	5
8	Bottos	Effect of collagen cross-linking in stromal fibril organization in edematous human corneas	Cornea 2010; 29(7):789-793.	7
9	Cakir	Comparison of intrastromal corneal ring segment implantation only and in combination with collagen crosslinking for keratoconus	European journal of ophthalmology 2013; 23(5): 629-634.	5
10	Chen	Epithelium-on corneal collagen crosslinking for management of advanced keratoconus	Journal of Cataract & Refractive Surgery 2016; 42(5): 738-749.	5
11	Coskunseven	Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus	Journal of refractive surgery 2009;25(4):371.	5
12	Coskunseven	Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus	Journal of Cataract & Refractive Surgery 2009; 35(12): 2084-2091.	5
13	Dhawan	Complications of corneal collagen cross-linking	Journal of ophthalmology 2011;2011.	6

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
14	El-Raggal	Effect of corneal collagen crosslinking on femtosecond laser channel creation for intrastromal corneal ring segment implantation in keratoconus	Journal of Cataract & Refractive Surgery 2011; 37(4): 701-705.	2
15	Elsaftawy	Sequential intracorneal ring segment implantation and corneal transepithelial collagen cross-linking in keratoconus	Cornea 2015; 34(11): 1420-1426.	5
16	Ferenczy	Femtosecond-assisted intrastromal corneal ring implantation for keratoconus treatment: a comparison with crosslinking combination	Arquivos brasileiros de oftalmologia 2015; 78(2): 76-81.	5
17	Filippello	Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study	Journal of Cataract & Refractive Surgery 2012; 38(2): 283-291.	5
18	Fuchsluger	Biomechanical assessment of healthy and keratoconic corneas (with/without crosslinking) using dynamic ultrahigh-speed Scheimpflug technology and the relevance of the parameter (A1L/A2L)	British Journal of Ophthalmology 2019; 103(4): 558-564.	5
19	Greenstein	In vivo biomechanical changes after corneal collagen cross-linking for keratoconus and corneal ectasia: 1-year analysis of a randomized, controlled, clinical trial.	Cornea 2012; 31(1): 21-25.	1
20	Gumus	A New Matrix Therapy Agent for Faster Corneal Healing and Less Ocular Discomfort Following Epi-off Accelerated Corneal Cross-linking in Progressive Keratoconus	Journal of Refractive Surgery 2017; 33(3): 163-170.	2
21	Henriquez	Corneal collagen cross-linking before Ferrara intrastromal corneal ring implantation for the treatment of progressive keratoconus	Cornea 2012; 31(7):740-745.	5
22	Hosny	Simultaneous intratunnel cross-linking with intrastromal corneal ring segment implantation versus simultaneous epithelium-off cross-linking with intrastromal corneal ring segment implantation for keratoconus management	Clinical ophthalmology (Auckland, NZ) 2018;12:147.	3
23	Huang	Use of Donors Predisposed by Corneal Collagen Cross-linking in Penetrating Keratoplasty for Treating Patients With Keratoconus	American journal of ophthalmology 2017;184: 115-120.	3
24	Hyun	Visual Outcomes After SMILE, LASEK, and LASEK Combined With Corneal Collagen Cross-Linking for High Myopic Correction	Cornea 2016; 36(4):399-405.	1
25	Iovieno	Intracorneal ring segments implantation followed by same-day photorefractive keratectomy and corneal collagen cross-linking in keratoconus	Journal of refractive surgery 2011;27(12): 915-918.	5
26	Khattak	Corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in Saudi Arabia: One-year controlled clinical trial analysis	Saudi Journal of Ophthalmology 2015;29(4): 249-254.	5

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
27	Kim	The Long-term Clinical Outcome after Corneal Collagen Cross-linking in Korean Patients with Progressive Keratoconus	Korean Journal of Ophthalmology 2016;30(5): 326-334.	5
28	Kranitz	Changes of corneal topography indices after CXL in progressive keratoconus assessed by Scheimpflug camera	Journal of Refractive Surgery 2014; 30(6): 374-378.	5
29	Kranitz	Corneal changes in progressive keratoconus after cross-linking assessed by Scheimpflug camera	Journal of refractive surgery 2012; 28(9): 645-649.	5
30	L. T. Xu	Clinical Study of Mitomycin C in Reducing Haze Formation After Ultraviolet A/Riboflavin Crosslinking for Keratoconus	Eye & contact lens 2018;44: S81-S86.	3
31	Lamy	Effects of corneal cross-linking on contrast sensitivity, visual acuity, and corneal topography in patients with keratoconus	Cornea 2013; 32(5):591-596.	5
32	Leccisotti	Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus	Journal of Refractive Surgery 2010; 26(12): 942-948.	5
33	Legare	Intacs with or without same-day corneal collagen cross-linking to treat corneal ectasia	Canadian Journal of Ophthalmology/Journal Canadien d'Ophthalmologie 2013; 48(3): 173-178.	5
34	Lesniak	Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: six-month results	Journal of Cataract & Refractive Surgery 2014; 40(12): 1971-1979.	5
35	Li	Comparison of pain after subepithelial versus conventional accelerated corneal collagen cross-linking for keratoconus	International ophthalmology 2019; 39.6: 1249-1254.	3
36	Liu	Investigation of the efficiency of intrastromal ring segments with cross-linking using different sequence and timing for keratoconus	International journal of ophthalmology 2015; 8(4):703.	5
37	Lombardo	Randomized Controlled Trial Comparing Transepithelial Corneal Cross-linking Using Iontophoresis with the Dresden Protocol in Progressive Keratoconus	Ophthalmology 2017; 124(6): 804-812.	3
38	Malta	Two-year follow-up of corneal cross-linking and refractive surface ablation in patients with asymmetric corneal topography	British Journal of Ophthalmology 2019; 103(1): 137-142.	1

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
39	Mirzaei	Influence of standard corneal cross-linking in keratoconus patients on macular profile	Journal of current ophthalmology 2018; 30(4): 330-336.	5
40	Nobari	Myring implantation alone versus corneal collagen cross-linking following myring implantation for management of keratoconus: 1 year follow up	Acta Med Mediterr 2016; 32:1077.	5
41	Osman	Corneal Safety and Stability in Cases of Small Incision Lenticule Extraction with Collagen Cross-Linking (SMILE Xtra)	Journal of ophthalmology 2019; 2019.	1
42	Parissi	Corneal Nerve Regeneration After Collagen Cross-Linking Treatment of Keratoconus: A 5-Year Longitudinal Study	JAMA ophthalmology 2016; 134(1): 70-78.	5
43	Poli	Prospective study of corneal collagen cross-linking efficacy and tolerance in the treatment of keratoconus and corneal ectasia: 3-year results	Cornea 2013; 32(5): 583-590.	5
44	Rechichi	Epithelial-disruption collagen crosslinking for keratoconus: one-year results	Journal of Cataract & Refractive Surgery 2013; 39(8): 1171-1178.	5
45	Rehman	Increased corneal hysteresis after corneal collagen crosslinking a study based on applanation resonance technology	JAMA ophthalmology 2014; 132(12): 1426-1432.	2
46	Renesto	Impression cytologic analysis after corneal collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet - A light in the treatment of keratoconus	Cornea 2010; 29(10): 1139-1144.	4
47	Renesto	Impression cytologic analysis after corneal cross-linking and insertion of corneal ring segments for keratoconus: Two-year results	Arquivos brasileiros de oftalmologia 2012;75(2): 101-106.	2
48	Salman	Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in a pediatric age group	Journal of Cataract & Refractive Surgery 2013; 39(8): 1164-1170.	5
49	Schmidinger	Pachymetry changes during corneal crosslinking; effect of closed eyelids and hypotonic riboflavin solution	Journal of Cataract & Refractive Surgery 2013; 39(8): 1179-1183.	3
50	Sedaghat	Long-term Evaluation of Corneal Biomechanical Properties After Corneal Cross-linking for Keratoconus: A 4-Year Longitudinal Study	Journal of Refractive Surgery 2018; 34(12): 849-856.	5

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
51	Sehra	Change in corneal microstructure with rigid gas permeable contact lens use following collagen cross-linking: an in vivo confocal microscopy study	British Journal of Ophthalmology 2014; 98(4): 442-447.	5
52	Soeters	Effect of the eyelid speculum on pachymetry during corneal collagen crosslinking in keratoconus patients	Journal of Cataract & Refractive Surgery 2014; 40(4): 575-581.	3
53	Stulting	Corneal crosslinking without epithelial removal	Journal of Cataract & Refractive Surgery 2018;44(11): 1363-1370.	5
54	Toprak	Scheimpflug parameters after corneal collagen crosslinking for keratoconus	European journal of ophthalmology 2013; 23(6): 793-798.	5
55	Viswanathan	Prospective longitudinal study of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus	Clinical & experimental ophthalmology 2013; 41(6): 531-536.	5
56	Wang	Comparative evaluation of progression rate in keratoconus before and after collagen crosslinking	British Journal of Ophthalmology 2018; 102(8): 1109-1113.	5
57	Yeung	Efficacy of single or paired intrastromal corneal ring segment implantation combined with collagen crosslinking in keratoconus	Journal of Cataract & Refractive Surgery 2013; 39(8): 1146-1151.	2
58	Yuksel	Microbiologic Examination of Bandage Contact Lenses Used after Corneal Collagen Cross-linking Treatment	Ocular immunology and inflammation 2016; 24(2): 217-222.	4
59	Zhou	Management of Corneal Ectasia after LASIK with Phototherapeutic Keratectomy Combined with Photorefractive Keratectomy and Collagen Cross-Linking	Journal of ophthalmology 2019; 2019.	5



발행일 2019. 12. 31.

발행인 이 영 성

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-602-6



의료기술재평가보고서 2019