

= 증례보고 =

무렌각막궤양 환자에서 시행한 자가 귀구슬 연골막 이식술 1예

이동익 · 김경우 · 김재찬

중앙대학교 의과대학 안과학교실

목적: 활동성 무렌각막궤양 환자에서 시행한 자가 귀구슬 연골막 이식술 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 49세 남자 환자가 무렌각막궤양 진단 하 본원으로 의뢰되었다. 내원시 궤양이 각막 변연부 360도 전체를 침범하고 있는 소견을 보였으며 시력은 0.04였다. 내과적 치료에 반응하지 않고 궤양이 급속히 진행되는 소견을 보여 수술적 치료를 결정하였으며, 침범된 각막과 결막을 절제하고 결손부위를 자가 귀구슬 연골막과 동종 각막 윤부 이식술을 시행하여 복원하였다. 수술 후 각막 궤양의 진행은 멈췄으며 주관적 증상 또한 뚜렷이 호전되었다. 수술 1주 후 이식편 위로 빠른 혈관형성이 이루어졌다. 그러나 중심부 각막의 혼탁으로 수술 5개월 뒤, 전층 각막 이식술을 시행하였으며, 각막이식 시행 후 6개월까지 저용량의 점안 스테로이드 투여만으로 거부반응 없이 각막의 투명성이 유지되었고 윤부 기능 부전 소견은 없었다. 환자의 최종적 최대교정시력은 0.125였다.

결론: 무렌각막궤양의 수술적 치료에서 귀구슬 연골막 이식은 결손부위의 수복, 동반 이식편의 생착, 각막의 기능 유지에 효과적이었다. 따라서 각막이식의 예후가 불량한 활동성 무렌각막궤양과 윤부 기능 부전이 발생 가능한 질환에서 효과적인 치료법으로서 고려될 수 있을 것이다.

〈대한안과학회지 2014;55(3):437-442〉

무렌각막궤양은 전신질환을 동반하지 않으면서, 만성적이고 진행되는 각막 주변부의 궤양을 특징으로 한다. 본 질환의 병태생리는 정확히 밝혀져 있지 않으나 각막에 대한 자가면역 기전으로 생각되고 있으며,¹ 따라서 치료로는 스테로이드 안약의 점안 및 전신적 면역 억제제의 사용 등 내과적 치료가 우선적으로 고려되며, 이에 반응하지 않는 진행성 무렌각막궤양의 경우 면역반응의 대상이 되는 항원 자체의 적극적인 제거를 위하여 이환 부위의 절제를 필요로 하게 된다.²

그러나 급성 염증 시기에 각막에 침습적인 수술을 시행할 경우 염증을 유발하여 각막 실질을 파괴시키고 질병 경과를 악화시키게 되므로 불량한 예후를 보인다고 보고되었으며,³ 특히 광범위한 각막 윤부 손상으로 인하여 윤부 기능 부전이 발생할 경우, 전층 각막 이식술 등의 기존 치료법만으로는 각막의 기능 유지에 실패하는 등의 한계가 있었다.¹⁻⁶

본원에서는 결손부위를 재건할 새로운 조직으로 자가 귀

구슬 연골막의 가능성에 주목하였다. 귀구슬 연골막은 이비인후과 영역에서의 고막 성형술, 안과적으로는 안성형 분야에서 눈꺼풀 재건술에 이용되고 있는 조직으로⁶⁻⁸ 연골세포를 생성하는 줄기세포로서 기능을 가지며, 각막 윤부와 기능적인 유사성을 보인다. 또한 이는 각막 및 공막과 같은 중배엽 기원 조직으로 안구에 이식하였을 때 높은 생착률을 보이고 재상피화를 촉진시키며,⁸ 중배엽 줄기세포로서 작용하여 파괴된 각막 윤부 미세환경의 복구와 동반 이식편의 생착에도 도움을 줄 것으로 생각된다. 저자들은 최근 수포각막병증 환자에게 이식한 귀구슬 연골막이 중배엽 줄기세포로서 작용하여 이식편의 생착과 빠른 상피화에도 도움을 주었음을 보고한 바 있다.

저자들은 면역 억제 치료에 반응하지 않은 무렌각막궤양 환자 1인 1안에 대하여 귀구슬 연골막 이식술을 시행하여 질환의 관해와 각막 기능의 유지에 효과를 보았기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

3개월 전 좌안에 이물질이 들어가며 수상한 후, 지속되는 통증을 호소하던 49세 남자 환자로, 타병원에서 무렌각막 궤양 진단 하 스테로이드 점안액, 경구 스테로이드 및 면역 억제제 치료를 받고 있었으나 증상 및 병변이 지속적으로

■ Received: 2013. 7. 13. ■ Revised: 2013. 9. 4.
■ Accepted: 2014. 1. 28.

■ Address reprint requests to **Jae Chan Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Chung-Ang University Hospital,
#102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea
Tel: 82-2-6299-1689, Fax: 82-2-6299-1077
E-mail: jck50ey@kornet.net

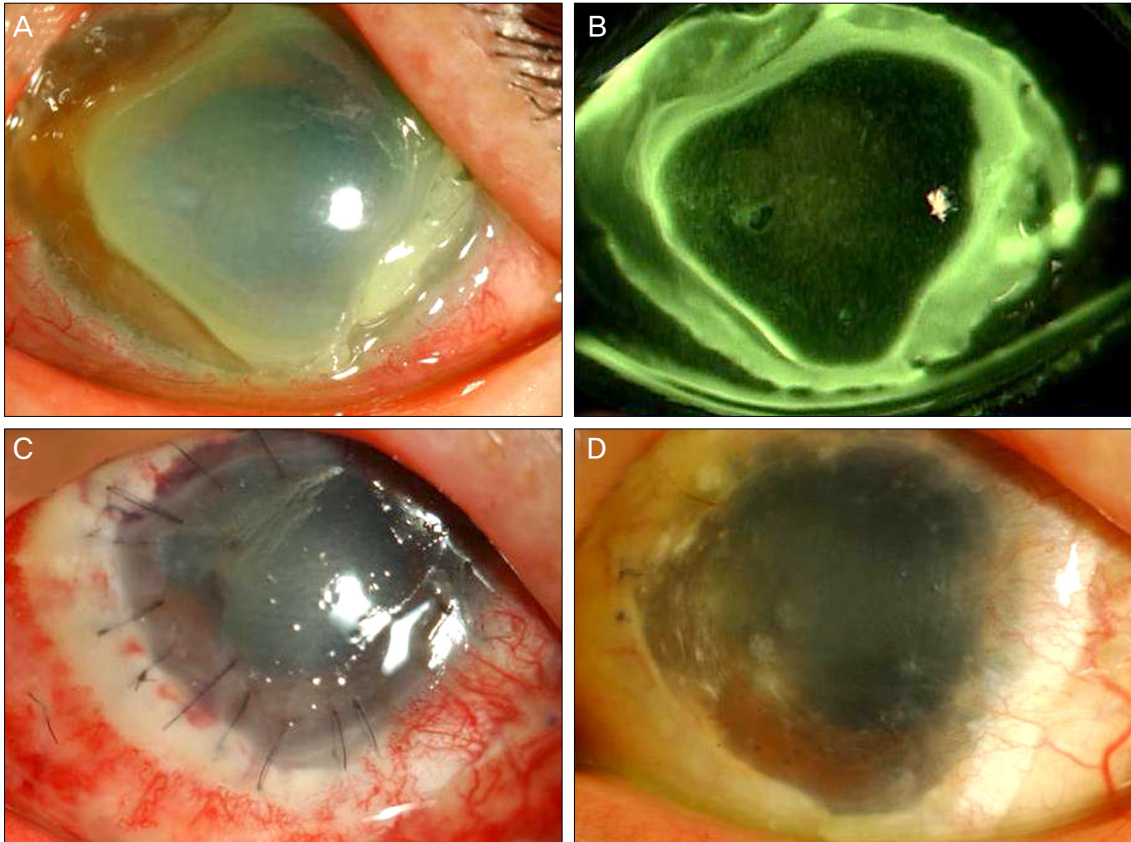


Figure 1. Slit-lamp photographs of 49-year-old man with Mooren's ulceration of his left eye. (A, B) Peripheral corneal ulceration was noted involving 360 degrees. (C) 15 days after surgery, vascularization and epithelization progressed over the grafted autologous perichondrium and allogenic limbus. (D) There was no sign of graft failure and inflammation after 5 months of previous perichondrial and limbal graft. However, the cornea healed with central opacity.

악화되어 본원에 의뢰되었다. 내원 시 좌안 시력 0.04, 안압 23 mmHg였으며 세극등 검사상 각막 중심부는 비교적 보존된 상태였으나 주변부 각막에 깊은 궤양이 있었다(Fig. 1). 입원 후 자가 혈청 안약을 2시간마다 점안하고 경구 스테로이드(Prednisolone 60 mg/d)를 투여하였으나 2일 뒤 궤양이 중심부로 급속히 진행되는 소견을 보여 자가 귀구슬 연골막 이식술을 통한 치료를 시도하였다.⁹⁻¹⁶

먼저 이비인후과 전문의가 환자의 양측 귀에서 각각 15×15 mm 크기의 귀구슬 연골막을 채취하였다.¹⁷ 좌안 결막을 윤부를 따라 360도로 절개하여 후전시키고, 각막 궤양부의 괴사된 각막을 제거하였다. 채취된 자가 귀구슬 연골막을 주변부 궤양의 안쪽 직경에 해당하는 3.3 mm 넓이로 재단한 뒤, 이를 궤양 깊이의 1/2 두께로 변연부 360도에 위치시켰으며(Fig. 2) 그 위에 동일한 크기의 공여 각막 윤부를 나머지 1/2두께로 위치시킨 뒤, 이들을 10-0 nylon을 이용하여 단속봉합하였다(Fig. 2). 이후 염증 억제 및 이식부위의 상피화를 촉진시키기 위해 잔여각막 및 이식편이 모두 덮히도록 2점의 일시적 양막 이식술을 시행한 후 수술

을 마쳤다.

수술 후 초기에는 경구 스테로이드 제제(Prednisolone 60 mg/d)와 면역억제제(Cyclosporine 300 mg/d) 및 점안 스테로이드 제제(1% Prednisolone)와 점안 항생제를 하루 4회 투여하였으며, 상피화를 촉진시키기 위하여 자가혈청 안약을 1시간마다 점안하였다. 수술 후 15일째, 이식편 위로 혈관 생성과 재상피화가 빠르게 이루어진 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 수술 후 5개월째까지 재발은 없었고 자가 귀구슬 연골막과 공여 각막윤부 이식편은 잘 유지되었으나(Fig. 1), 각막 혼탁이 진행되어 전층 각막 이식술을 시행하였다.

각막이식은 7.5 mm 바론 공여각막천공기(Katena Products Inc., Denville, New Jersey, USA)를 이용하여 공여각막을 절제하고 수여 각막을 7.25 mm 헤스버그 바론 진공각막원형절제기(Katena Products Inc., Denville, New Jersey, USA)를 이용하여 떼어낸 후, 10-0 나일론으로 16방향에서 단순봉합을 시행하여 공여 각막을 고정하였다. 수술 후 점안 스테로이드 제제(1% Prednisolone)와 점안 항생제를

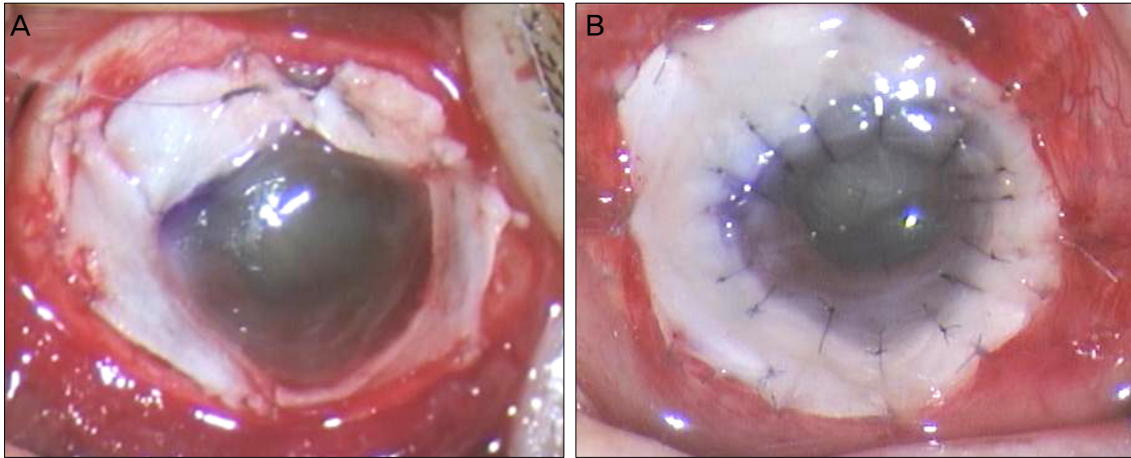


Figure 2. Photographs during surgery. (A) Harvested autologous perichondrium was cut to about 3.3 mm diameter, and placed 360 degrees around the peripheral cornea at 1/2 thickness of the ulcer depth. Prepared perichondrium was sutured interruptedly with #10-0 nylon. (B) Superficial to the perichondrium graft, a same sized allogenic limbal ring graft was made and sutured interruptedly to the peripheral cornea with #10-0 nylon.

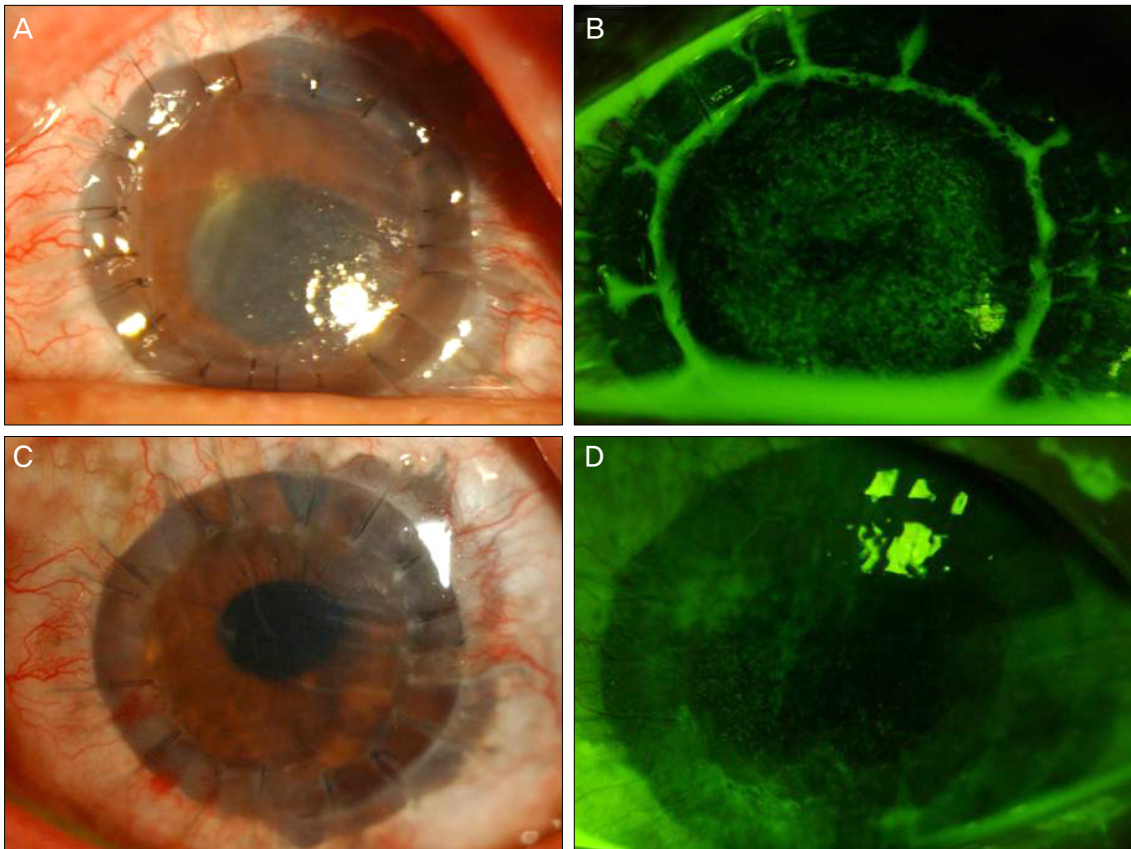


Figure 3. Slit-lamp photographs after penetrating keratoplasty (PKP). (A, B) After 2 months of PKP, the graft remained clear but diffuse erosion was noted. (C, D) After 6 months of PKP. There was no sign of graft rejection and the corneal graft remained clear with low-dose steroid eye drops. Corneal epithelium recovered without any signs of limbal dysfunction.

하루 4회, 자가혈청안약을 2시간마다 점안하였다. 수술 2개월 후 각막 이식편은 투명하게 유지되었으며 상피 결손이나 결막화 등 윤부의 기능 부전을 시사하는 증상은 없었

다(Fig. 3). 전층 각막 이식술 6개월 후 시력은 0.125 안압은 16 mmHg였으며, 경구 면역억제제의 복용 없이 저농도의 점안 스테로이드 제제(0.1% Fluorometholone) 하루 3

회 투여만으로 거부반응 없이 유지되었다(Fig. 3).

고 찰

내과적 치료에 반응하지 않는 무렌각막궤양은 자가항체의 표적이 되는 각막과 결막 자체를 제거한 후 결손 부위를 재건하는 보다 적극적인 수술적 치료가 고려된다.² 수술 방법으로는 전층 각막이식술이 대표적이며, 그 외에도 표층각막 절제술이나 양막이식술, 자가 결막이식술, 골막이식술 등의 방법이 보고되었다.^{1,5,9,18}

하지만 급성 염증 시기에서 각막에 침습적인 수술을 시행할 경우 염증을 조장하여 각막 실질을 파괴시키고 오히려 질병 경과를 악화시킬 위험이 있으며, 이러한 이유로 선행 보고에 따르면 급성 염증 시기에 시행한 각막이식의 경우 극히 불량한 예후를 보이는 것으로 알려졌다.^{1,9} 더욱이 국내의 평균 각막이식 대기시간을 고려할 때 각막이식만으로는 적절한 치료 시점을 놓쳐 각막 천공 등의 합병증이 발생할 가능성이 크다. 양막이식술은 주로 지속적인 안구표면의 상피 결손이나 궤양의 치료에 사용되어 왔으며, 실제 Kim et al¹⁰은 무렌각막궤양으로 발생한 각막천공을 양막이식을 통하여 치료한 증례를 보고했다. 하지만 양막 이식 단독 시행 시에는, 조기 탈락, 혈종 형성 등의 합병증이 발생할 위험성이 있다.¹¹ 자가 결막이식의 경우는 공여부위로부터 결막을 채취해야 하기 때문에 이식 범위가 넓은 경우 문제가 되며, 특히 건강한 결막 조직이 적게 남음으로써 공여부 안구에 이차적 합병증이 발생할 가능성이 있다. 뿐만 아니라 각막 변연부에 광범위한 손상을 발생시키는 무렌 궤양의 특성상 각막 윤부 기능 저하의 위험성이 있으며,¹⁶ 기존의 치료들로는 윤부 세포의 결핍으로 인한 합병증에 대처할 수 없었다.

귀구슬 연골막은 이비인후과 영역의 고막성형술, 안과 영역에서의 안검재건술 등에 이용되어 온 조직으로 각막 및 윤부의 대체 물질로써 보고된 바는 적다. 하지만 귀구슬 연골막은 콜라겐 I, 콜라겐 II 섬유와 탄력섬유 및 aggrecan을 포함하는 당단백으로 이루어져 있어 각막 기질의 대체 물질로써 우수한 물리적 성질을 제공하며,⁶⁻⁸ 조직이 불투명하여 중심부 각막의 대체물로서는 적합하지 않으나 주변부 각막의 대체물로서는 충분한 기능을 보일 것으로 생각된다.

Togo et al¹²은 토끼의 귀구슬 연골막에서 추출한 세포들을 연골세포, 지방세포, 골세포로 분화시켜 귀구슬 연골막의 중배엽 줄기세포로서의 가능성을 밝혔다. 중배엽 줄기세포는 특정 세포로만 분화되는 제한적 분화능을 가진 다른 조직과 달리 다양한 종류의 세포로 분화 가능하며, 이러한 측면에서 세포 치료 및 이식 재료로서 강한 잠재력을 가진다.¹³

저자들은 윤부 부전이 있는 수포각막병증 환자에게 귀구슬 연골막 이식 후 전층 각막이식을 시행하였을 때 각막 상피의 결손이 없고 각막의 투명도가 잘 유지되어 시력 유지에 효과적임을 관찰하였으며, 채취된 귀구슬 연골막의 면역조직화학 염색상 CD34, vimentin 등 줄기세포 관련 인자들이 존재함을 보고하였다.¹⁷ 선행 연구에서 중배엽 줄기세포를 손상받은 각막 상피세포와 공동 배양한 결과, 중배엽 줄기세포에서 각막 간질 세포의 표지 유전자인 Keratocan과 ALDH1A1 등이 검출되는 것을 확인하였으며, 이는 중배엽 줄기세포의 각막세포로의 교차 분화가 가능함을 시사한다.¹⁴

뿐만 아니라 중배엽 줄기세포는 세포독성 T 세포와 억제 T 세포들간의 균형을 조작하여 Foxp3+ 억제 T-세포들을 늘림으로써 이식편에 대한 거부 반응을 막고 이식편의 장기적 생착에 도움을 줄 수 있음이 보고된 바 있으며,¹⁵ 따라서 귀구슬 연골막은 무렌 궤양에서의 과활성화된 면역 반응을 조절하고, 동반된 이식편들의 생착에도 잠재적 영향력을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

5개월 뒤 전층 각막 이식술을 시행한 후의 각막 상피 또한 잘 유지되었고 저농도의 점안 스테로이드의 투여만으로도 거부반응은 없었다. 이는 과거의 치료들과 구별되는 특징으로, 귀구슬 연골막이 중배엽줄기세포로써 작용하여 각막 윤부의 기능 유지 및 동반 이식편들의 생착에 필요한 미세 환경 형성에 도움을 주었기 때문으로 생각된다.

결론적으로 무렌각막궤양에서 귀구슬 연골막 이식을 통한 치료는 결손부위의 수복에 효과적이며, 이식편이 각막상피의 재생과 동반 이식편의 성공적 생착에 도움을 주는 것으로 보인다. 따라서 활동성 무렌 궤양의 치료로서 기존 수술 방법의 대안으로 귀구슬 연골막 이식술을 고려할 수 있을 것이다. 비록 본 보고는 단일 증례이며 경과관찰 기간이 비교적 짧다는 제한점이 있지만, 각막 및 각막 윤부에 궤양을 동반하는 다양한 질환에서 귀구슬 연골막의 사용에 좋은 기준을 제시할 수 있을 것으로 기대된다. 향후 좀 더 많은 수의 환자 및 다양한 증례를 바탕으로 귀구슬 연골막의 특성과 중배엽 줄기세포로서의 활용에 대한 다양한 연구가 이루어져야 하겠다.

REFERENCES

- 1) Sangwan VS, Zafirakis P, Foster CS. Mooren's ulcer: current concepts in management. *Indian J Ophthalmol* 1997;45:7-17.
- 2) Watson PG. Management of Mooren's ulceration. *Eye (Lond)* 1997;11:349-56.
- 3) Foster CS, Azar DT, Dohlman CH. Mooren's ulcer. In: Smolin, Thoft, eds. *The Cornea*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005; v. 1. chap. 24.
- 4) Lambiase A, Sacchetti M, Sgrulletta R, et al. Amniotic membrane

- transplantation associated with conjunctival peritomy in the management of Mooren's ulcer: a case report. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:274-6.
- 5) Dingeldein SA, Insler MS, Barron BA, Kaufman H. Mooren's ulcer treated with a periosteal graft. *Ann Ophthalmol* 1990;22:56-7.
 - 6) Cavaliere M, Mottola G, Rondinelli M, Iemma M. Tragal cartilage in tympanoplasty: anatomic and functional results in 306 cases. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009;29:27-32.
 - 7) Yoon CH, Kim NJ, Lee MJ, et al. Correction of lower lid retraction using autologous ear cartilage graft. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:136-40.
 - 8) Nigro MV, Friedhofer H, Natalino RJ, Ferreira MC. Comparative analysis of the influence of perichondrium on conjunctival epithelialization on conchal cartilage grafts in eyelid reconstruction: experimental study in rabbits. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:55-63.
 - 9) Chow CY, Foster CS. Mooren's Ulcer. *Int Ophthalmol Clin* 1996;36:1-13.
 - 10) Kim MJ, Wee WR, Kee JH, Kim MK. The amniotic membrane transplantation in corneal perforation due to Mooren's Ulcer. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:438-44.
 - 11) Solomon A, Pires RT, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and recurrent pterygia. *Ophthalmology* 2001;108:449-60.
 - 12) Togo T, Utani A, Naitoh M, et al. Identification of cartilage progenitor cells in the adult ear perichondrium: utilization for cartilage reconstruction. *Lab Invest* 2006;86:445-57.
 - 13) Kicic A, Shen W, Rakoczy PE. The potential of marrow stromal cells in stem cell therapy. *Eye (Lond)* 2001;15:695-707.
 - 14) Park SH, Chun YS, Kim JC. Effective keratocyte culture using amniotic membrane matrix and differentiation of mesenchymal stem cells. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:1652-8.
 - 15) Duffy MM, Ritter T, Ceredig R, Griffin MD. Mesenchymal stem cell effects on T-cell effector pathways. *Stem Cell Res Ther* 2011;2:34.
 - 16) Lee JY, Kim MK, Wee WR. Two cases of whole corneo-limbal transplantation. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:1238-43.
 - 17) Kim KW, Chun YS, Kim JC. Autologous tragal perichondrium transplantation: a novel approach for the management of painful bullous keratopathy. *Korean J Ophthalmol* 2013;27:149-57.
 - 18) Sandinha T, Zaher SS, Roberts F, et al. Superior forniceal conjunctival advancement pedicles (SFCAP) in the management of acute and impending corneal perforations. *Eye (Lond)* 2006;20:84-9.

=ABSTRACT=

A Case of Autologous Tragal Perichondrium Graft in a Patient with Mooren's Ulcer

Dong Ik Lee, MD, Kyoung Woo Kim, MD, Jae Chan Kim, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To report the effectiveness of an autologous tragal perichondrium graft for an active Mooren's ulcer.

Case summary: A 49-year-old male was referred to our clinic with Mooren's ulcer in his left eye. On the first visit, the ulcer involved the entire 360 degrees of the peripheral cornea and the visual acuity was 0.04. As the ulcer did not respond to medical treatment and progressed rapidly, the authors decided on surgical treatment. First, the involved cornea and near-by conjunctiva were removed and the defect was successfully reconstructed with autologous tragal perichondrium and allogenic limbal graft. The progression of corneal ulceration ceased after surgery and the patient's symptoms remarkably improved. Additionally, the graft showed rapid vascularization and engraftment within a week. However, as the opacity evolved and progressed to the central cornea, penetrating keratoplasty (PKP) was performed 5 months after the perichondrial graft. There was no rejection and corneal translucency was kept clear with low-dose steroid eye drops until 6 months after PKP without any sign of limbal deficiency. The patient's final best corrected visual acuity was 0.125.

Conclusions: The present study shows that autologous tragal perichondrium graft is an effective method of treatment for active Mooren's ulcer by defect reconstruction and results in survival of the co-transplanted graft as well as maintaining corneal functions.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(3):437-442

Key Words: Autologous tragal perichondrium graft, Mesenchymal stem cell, Mooren's ulcer

Address reprint requests to **Jae Chan Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Chung-Ang University Hospital
#102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea
Tel: 82-2-6299-1689, Fax: 82-2-6299-1077, E-mail: jck50ey@kornet.net