

= 증례보고 =

원인미상의 윤부염을 동반한 T-세포 매개 만성 결막염을 경구 사이클로스포린으로 완치한 1예

박정현¹ · 위원량^{1,2} · 이진혁^{1,2} · 김미금^{1,2}

서울대학교 의과대학 안과학교실¹, 서울대병원 임상의학연구소 인공안구센터²

목적 : 고식적 치료에 반응하지 않는 원인 미상의 윤부염을 동반한 T-세포 매개 만성 결막염 환자에서 사이클로스포린 치료로 완치한 1예를 보고하고자 한다.

증례요약 : 43세 남자 환자가 3년전부터 시작된 점안 항생제와 인공누액 및 스테로이드제 치료에 반응하지 않는 양안의 충혈 및 불편감을 주소로 내원하였다. 결체조직질환, 스티븐스-존슨 증후군, 유천포창, 약물 복용력은 없었고, 양안 결막의 충혈 및 비후, 결막과 각막의 광범위한 점상 미란, 심한 전체 윤부염 및 안압 상승이 관찰되었고, 좌안은 윤부 결핍으로 인한 각막의 결막화가 진행하였다. 조직검사서 종양세포, 기저막의 이상은 없었으나 심한 T 세포와 B 세포의 침윤이 관찰 되었다. 경구 사이클로스포린을 투여 후 결막 및 각막의 충혈과 미란, 결막 비후가 감소하여 염증 반응이 줄어들었으며 안압도 정상화되었고, 치료 2개월 후에 양안 안구표면의 염증이 완전 관해 되었다.

결론 : 고식적 치료에 반응을 보이지 않는 윤부염을 동반한 만성 결막염에서 조직검사서 T 세포의 침윤이 관찰 되는 경우에 경구 사이클로스포린 투여가 필요함을 확인하였기에 보고하는 바이다.

〈한안지 48(11):1567-1572, 2007〉

만성 결막염의 원인으로는 감염, 외상, 독성 등 외부 요인에 의한 것과 중양 및 면역 반응에 의한 것이 있을 수 있다.¹⁻³ 건성 각결막염,^{4,5} 봄철⁶ 또는 아토피 각결막염⁷ 등에서 점안 사이클로스포린으로 호전을 얻을 수 있었다는 보고가 있고, 최근 점안 사이클로스포린이 상품화되어 접근성이 증가되었다.⁸ 또한 심한 아토피 각결막염에서 사이클로스포린을 전신적으로 투여하여 효과가 있었다는 보고도 있어,⁹ 다양한 면역관련 안구 표 면질환에서 사이클로스포린 등을 이용한 면역억제치료를 시도되고 있다.

본 연구에서는 고식적 치료로 호전되지 않는 원인 미상의 T 세포 매개 만성 결막염 및 지속적 윤부염으로 인한 윤부 결핍이 양안에 있는 환자에서 경구 사이클로

스포린으로 호전을 얻었기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

원인을 알 수 없는 양안의 만성결막염과 윤부염으로 인한 윤부 결핍을 동반한 환자에서, 기존의 고식적인 스테로이드 및 항생제 치료에 반응이 없어, 적극적인 경구 사이클로스포린 치료로 호전을 보인 증례를 후향적으로 알아보았다.

43세 남자환자가 3년전부터 시작된 양안의 충혈 및 불편감을 주소로 내원하였다. 증상이 시작된 이후 다른 여러 병원에서 점안 항생제, 스테로이드 제제, 인공 누액등으로 치료 받았으나 호전 없이 악화되었다고 하였다. 시력은 우안이 0.15, 좌안이 0.02로 교정되지 않았으며, 골드만 편평안압계로 측정한 안압은 우안 56 mmHg, 좌안 70 mmHg 이었다. 세극등 검사에서 양안 결막의 전반적인 충혈을 보였고, 각막에도 전반적인 점상 미란이 관찰되었다. 시신경은 유두비대 소견을 보였다. 전방 내 염증반응은 관찰되지 않았다. 고혈압으로 혈압 강하제를 복용하는 것 외에는 류마티스 질환을 포함한 다른 질병의 과거력이나 약물 복용력은 없었다. 구강 및 성기주위 점막의 염증이나, 피부 병변은 없었다. 안압 조절을 위하여 0.5% timolol malate

〈접수일 : 2006년 12월 14일, 심사통과일 : 2007년 7월 24일〉

통신저자 : 김 미 금
서울시 종로구 연건동 28
서울대학교병원 안과
Tel: 02-2072-2438, Fax: 02-741-3187
E-mail: kmk9@snu.ac.kr

* 본 논문의 요지는 2005년 대한안과학회 제94회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

(Timoptic XE[®], Merck & Co., Inc. NJ, USA) 하루 1회, latanoprost (Xalatan[®], Pfizer, NY, USA) 하루 1회, apraclonidine (Iopidine[®], Alcon, TX, USA) 을 하루 2회 점안하도록 하였다. 2주 후 안압은 정상화되었으며, 경구 스테로이드(prednisolone, HnaKook Korus Pharm, Korea) 30 mg 하루 1회 및 경구 독시사이클린(Vibramycin[®], Pfizer Pharmaceuticals Korea, Korea)을 100 mg 1정 하루 2회 복용하도록 처방하였고, 자가 혈청 안약 (serum : normal saline = 1:4)을 30분마다, 2% Viscoat 조제 점안제(0.077% chondroitin sulfate +0.06% sodium hyaluronate: BSS 35 ml+0.75 ml Viscoat[®] (Alcon Surgical, Inc. TX, USA)) 를 하루 6회, 1% methyl prednisolone 조제 점안제 (methylprednisolone (Depo-medrol[®] 40 mg/ml, Pfizer, NY, USA) 40 mg+normal saline 3 ml) 을 하루 4회 점안하도록 하였으나 호전이 없었다.

이후 환자는 1년 동안 병원에 방문하지 않다가 다시 내원하였고 그 동안 안약은 잘 점안하지 않았다고 하였다. 시력은 우안 0.5, 좌안은 안전수지였으며 안압은

우안이 18 mmHg, 좌안이 20 mmHg 이었다. 양안 결막의 전반적인 충혈과 결막의 두꺼워짐이 동반되어있었고, 각막 및 결막에 미만성의 점상 미란이 전역에 있었다. 양안 다 윤부염이 동반되어 있었는데 좌안의 각막 윤부는 신생혈관과 함께 결막화되어, 전체 윤부 결핍으로 진행하였음을 알 수 있었다(Fig. 1). Hyalein mini[®] preservative free 0.1% (Santen, Osaka, Japan)와 1% prednisolone acetate (Pred Forte[®], Allergan, CA, USA)를 2시간 마다, 2% Viscoat 안약과 0.5% 사이클로스포린 점안제(100 mg of micro-emulsified cyclosporine (1 ml: Neoral[®] Soft Gelatin Capsules, Novartis, Zurich, Swiss)+ 19 ml normal saline)을 하루 4회 점안하게 하였고 테라마이신 안연고(oxytetracycline hydrochloride 17.5 mg + polymyxin B sulfate 5000 IU/3.5 g, Pfizer, NY, USA)를 하루 4번 사용하도록 하였으며 경구 스테로이드를 하루 60 mg 1회, 경구 독시사이클린을 100 mg 하루 2회 복용하도록 하였다. 그러나 2주 후의 경과 관찰에서도 염증은 완화되지 않았다.

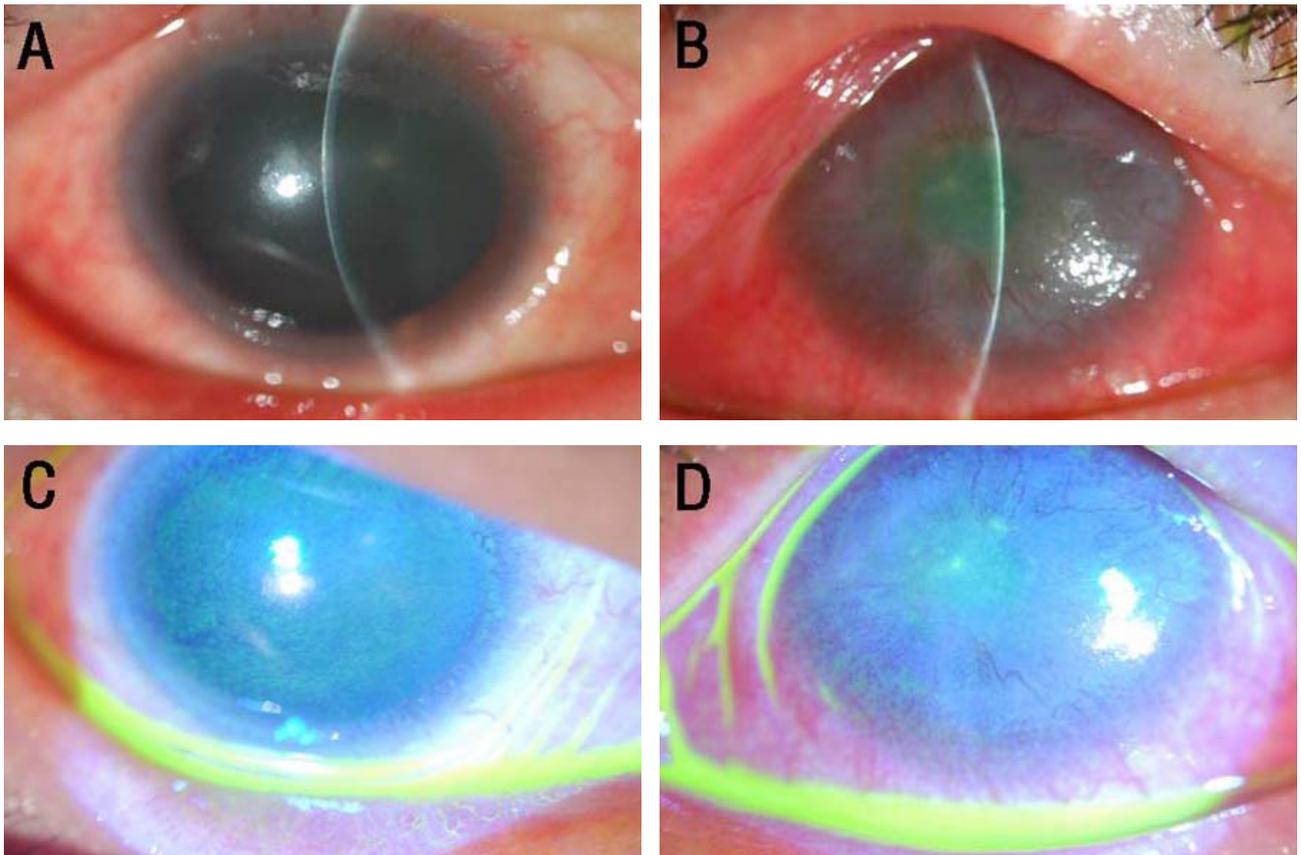


Figure 1. Conjunctival thickening, diffuse limbitis and diffuse punctuate epithelial erosion of the conjunctiva and cornea in the right eye (A and B). In the left eye, (C and D) conjunctivalization and diffuse limbal deficiency were accompanied with diffuse limbitis and conjunctivitis.

진단 목적의 결막 생검을 시행하였으며 병리학적 소견상 염증 세포의 침윤이 있었으나 이형성된 세포는 없었다. 면역조직화학 염상상 B 림프구 표지자인 L26에 양성인 세포와, T 림프구가 표지자인 C3에 양성인 세포가 혼재되어 침윤되어 있었으며, 기저막에 면역 복합체의 침윤은 없었다(Fig. 2).

병리진단을 근거로 경구 사이클로스포린 150 mg을

하루 2회 복용하도록 하였다. 경구 사이클로스포린 복용 2주 후 각결막의 충혈이 가라 앉고, 상피세포 미란이 감소되면서 염증이 많이 호전되었고 약 10주 후 염증은 완전히 관해되었으며, 좌안의 윤부 결핍에 의한 각막 신생혈관 및 각막 혼탁만 남았다(Fig. 3).

경구 사이클로스포린은 염증의 호전에 따라 75 mg 하루 2회로 감량하였다. 부작용으로 혈압 상승이 있었

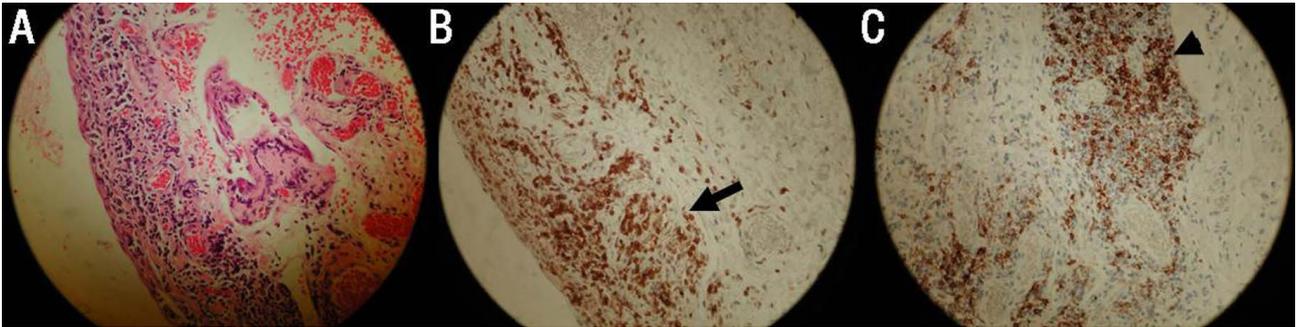


Figure 2. The H&E staining (A) shows chronic inflammation with lymphoid cell infiltration, but there was no infiltration in the basement membrane or malignant cells. The immunohistochemistry staining against CD3 (B) and L26 (C) shows infiltration of T and B lymphocytes in the stroma. (×100)

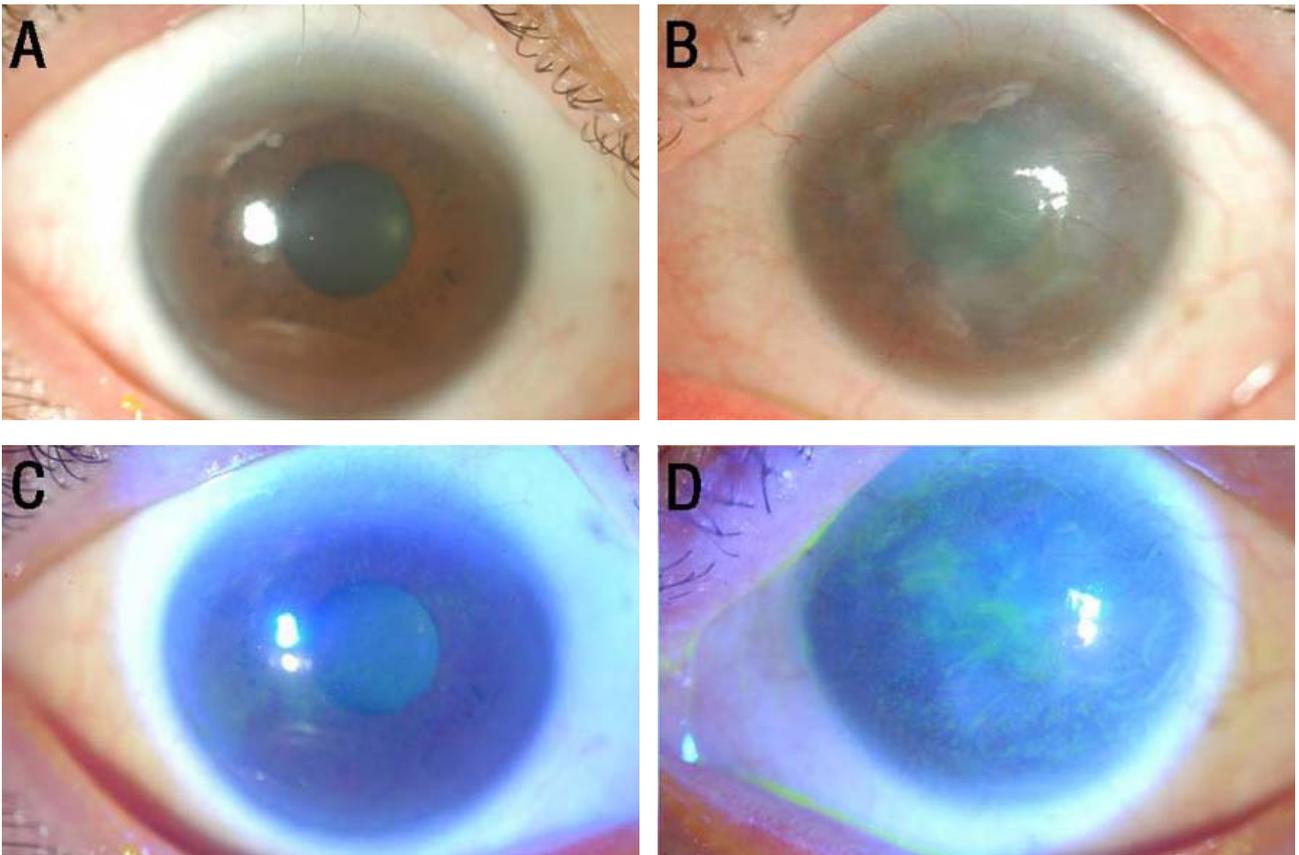


Figure 3. The conjunctival inflammation completely subsided in both eyes 10 weeks after he was treated with oral cyclosporine. The cornea became clear in the right eye (A and C) but the left eye showed stromal opacity and limbal neovascularization due to limbal insufficiency (B and D).

으나 약으로 잘 조절되었으며, 그 외 간 또는 신독성이나 혈액이상 등의 합병증은 나타나지 않았다. 이후 약 6개월 간 염증이 안정된 상태로 유지되어 각막 혼탁이 남은 좌안에 대하여 전층 각막 이식 및 윤부 이식을 시행하였다.

고 찰

만성 결막염은 감염, 외상, 독성 등 외부 요인에 의한 것과 종양 및 면역 반응에 의한 것이 있을 수 있으며, 그 양상에 따라 거대 유두 결막염, 유두 결막염, 여포 결막염 및 반흔성 결막염 과 육아종성 결막염으로 나눌 수 있다.¹

본 증례에서는 외상이나 약물 사용의 병력이 없었으며, 항생제 치료에도 호전이 없어 외부 요인에 의한 만성 결막염의 가능성은 매우 낮았다. 또한 조직검사에서 이형성된 세포나, 결막의 피지선암 또는 상피세포암을 시사하는 병변은 발견되지 않아 종양의 가능성은 배제할 수 있었다. 결막염의 양상은 여포 비대 또는 유두 반응을 동반하지 않았고 육아종을 형성하고 있지도 않아, 반흔성 결막염으로 분류할 수 있으며 그 원인으로는 알칼리 화상, 스티븐-존슨 증후군, 안반흔성 유천포창(ocular cicatrical pemphigoid) 등을 생각할 수 있다.¹⁰ 그러나 화학물이 눈에 들어갔던 병력이 없고, 고혈압 약제 외에 약물의 복용력이 없어 알칼리 화상이나, 스티븐-존슨 증후군의 가능성은 배제할 수 있었고, 입안이나 피부에 병변이 없고, 조직 검사 시 기저막의 항원-항체 침착물이 관찰되지 않아 유천포창의 가능성도 낮았다. 그러나 결막의 비후화 및 검구 유착의 발생, 염증에 의한 윤부 결핍 및 각막의 결막 상피화가 동반되어, 임상적으로 스티븐-존슨 증후군이나 안반흔성 유천포창 등의 면역질환과 유사하다고 판단되었으며, 다른 약물에 반응하지 않아 계속 진행할 경우 양안 모두 윤부 결핍에 의한 각막맹이 예견되었다. 조직검사에서 높은 밀도의 T-세포와 B-세포의 침윤을 동반한 염증이 관찰되었고, 이는 단순한 미만성의 비특이적 염증 반응이 아니라, T-세포의 활성화와 T-세포 매개로 인한 B-세포의 활성화로 만성 염증이 진행한다고 판단할 수 있었고, 이러한 조직검사 소견을 근거로, T 세포 억제 매개로 한 경구 사이클로스포린 전신치료를 시도하였다.^{11,12} 통상적인 점안 및 경구 스테로이드 치료에는 반응하지 않았고, 점안 사이클로스포린 치료에도 반응하지 않았으나, 경구 사이클로스포린을 사용함으로써 염증의 관해 및 시력의 호전을 얻을 수 있었다.

안구 표면질환에서 항 염증치료는 일차적으로 점안 또는 경구 스테로이드가 주로 사용되는데, 백내장이나

안압 상승 등의 합병증의 일어날 수 있으며,¹³ 전신적으로는 혈당 상승, 골다공증, 부신피질 기능 저하 등이 문제가 되곤 한다.¹⁴

기존의 스테로이드 치료로 호전이 없던 붓철⁶ 또는 아토피성 각결막염과⁷ 건성 각결막염에서^{4,5} 사이클로스포린 점안제를 사용하여 효과가 있었다는 보고가 있으며 최근에는 사이클로스포린 점안제가 상품화되어 건성 각결막염, 붓철 또는 아토피성 각결막염 등 여러가지 안구 표면질환에서 그 사용이 확대되고 있다.¹⁵ 또한 알칼리화상 환자에서 초기에 전신적으로 사이클로스포린을 투여하여 여러가지 사이토카인의 생성을 억제하여 염증의 관해와 증상의 호전을 얻었다는 보고도 있다.¹⁶ 그러나, 본 증례는 2주간의 사이클로스포린 점안 치료만으로는 호전되지 않았는데, 이는 약물의 유효농도가 낮았거나, 약물전달이 원활하지 않은 데에 기인할 가능성이 있다. 사이클로스포린은 소수성이어서 약물전달이 쉽지는 않아 일반적으로 유성 전달체(oil-based vehicle)를 많이 사용하게 되는데 전달체 자체가 눈에 자극감이 많은 제한점이 있다. 본 저자들은 microemulsified cyclosporin을 사용함으로써 수성 전달체와 혼합이 가능하기 때문에 사용하였으나 환자가 사용 전에 잘 흔들어서 사용해야 하는 지시사항의 준수 유무에 따라 전달자체량의 오차 폭이 클 가능성이 있다. 사이클로스포린의 안구내 흡수에 대해서는 다양한 보고가 있으나 일반적으로는 전방내에는 침투가 적다고 알려져 있는데,^{17,18} 본 증례에서는 결막질환이었으므로 전방보다는 침투가 높았을 것으로 기대되며 전체적인 상피결손이 동반되었다는 점을 고려하면 결막 실질로의 약물전달 자체는 크게 문제 되지 않았을 것으로 사료되며 약물 유효 농도가 0.5%로는 부족하였을 가능성이 더 크다고 하겠다. 그러나 각막 및 결막 상피 미란이 심하게 있는 상태에서는 사이클로스포린 점안이 매우 자극감이 심하기 때문에 농도를 더 높여서 점안하는 것은 현실적으로 환자 순응도를 고려할 때 어렵다고 판단된다. 따라서 본 저자들은 계속 진행하는 윤부 결핍을 저지하기 위해 전신 투여를 고려하게 되었다. 본 증례는 T 세포 뿐 아니라 B 세포의 침윤도 다수 관찰 되었으나, 사이클로스포린 경구투여만으로 호전된 것을 고려하면 B 세포는 T 세포 매개성 활동성으로 판단되었다. 만약, 이러한 T, B 세포의 침윤을 보이는 면역질환에서 경구 사이클로스포린 투여로 완전 관해되지 않았다면 B 세포 면역억제제의 추가도 고려해 볼 수 있겠다.

사이클로스포린은 helper T 림프구를 통하여 인터루킨-2의 발현을 조절하여 T 세포 매개 염증반응을 억제함으로써 고형 장기 이식후의 거부반응 예방에 널리

쓰이고 있다.¹⁹ 또한 결막의 섬유아세포의 작용을 직접적으로 조절하여 결막의 과도한 섬유화를 억제한다는 실험 연구도 보고된 바 있다.²⁰ 이러한 사이클로스포린은 점안 직후부터 효과가 나타나는 것이 아니고, 인터루킨의 발현 조절과 이로 인해 T 세포의 증식을 억제하기까지의 경과 시간이 있어서 최소 1주-2주이후에 효과가 발현되므로 투여 시 최소 2주까지는 경과를 기다려야 한다.

본 증례에서와 같이 스티븐-존슨 증후군이나 안반흔성 유천포창이 아닌 경우에도 원인 미상이지만 만성결막염이 윤부염을 동반하는 경우에 결국 실명을 초래할 수 있음을 주지하고, 스테로이드 등의 고식적인 치료에 반응하지 않는 경우에 시기를 놓치지 않고 초기에 조직검사를 시행하여, 조직 검사상 T-세포로 인한 염증반응이 확인될 경우, 적극적인 경구 면역억제치료를 시행함으로써 염증의 관해를 얻을 수 있고 실명까지 진행하는 것을 막을 수 있었다. 따라서 고식적인 치료에 잘 반응하지 않는 윤부 결膜炎을 동반하는 만성 결막염에서 조직검사로 T 세포 매개성 면역반응이 반응이 의심되는 경우 경구 사이클로스포린 치료를 시도하여 볼 수 있을 것이다.

참고문헌

- 1) Lindquist TD. Conjunctivitis: An overview and classification. In : Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. Cornea, 2nd ed. USA: Mosby, 2005; v. 1. chap. 48
- 2) Lee KJ, Ko CH, Kang YK, Lee DH. A case of bilateral conjunctival malignant lymphoma misdiagnosed as allergic conjunctivitis. J Korean Ophthalmol Soc 1999;40:2313-8.
- 3) Sohn SW, Park SK, Roh JH. One case of sebaceous carcinoma than masquerades as a chronic unilateral blepharoconjunctivitis. J Korean Ophthalmol Soc 2000;41:521-5.
- 4) Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. Ophthalmology 2000;107:967 - 74.
- 5) Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporin ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology 2000;107: 631-9.

- 6) Avunduk AM, Avunduk MC, Erdol H, et al. Cyclosporin effects on clinical findings and impression cytology specimens in severe vernal keratoconjunctivitis. Ophthalmologica 2001;215:290-3.
- 7) Akpek EK, Dart JK, Watson S et al. A randomized trial of topical Cyclosporine 0.05% in topical steroid-resistant atopic keratoconjunctivitis. Ophthalmology 2004;111:476-82.
- 8) Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL and the CsA Phase 3 Study Group. Two, multicenter, randomized studies of the efficiency and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. Ophthalmology 2000;107:631-9.
- 9) Hoang-Xuan T, Prisant O, Hannouche D, Robin H. Systemic Cyclosporin A in severe atopic keratoconjunctivitis. Ophthalmology 1997;104:1300-5.
- 10) Faraj HG, Hoang-Xuan T. Chronic cicatrizing conjunctivitis Curr Opin Ophthalmol 2001;12:250-7.
- 11) Ahmed M, Zein G, Khawaja F, Foster CS. Ocular cicatricial pemphigoid: pathogenesis, diagnosis and treatment. Prog Retin Eye Res 2004;23:579-92.
- 12) Mondino BJ, Brown SI. Immunosuppressive therapy in ocular cicatricial pemphigoid. Am J Ophthalmol 1983;96:453-9.
- 13) Renfro L, Snow JS. Ocular effects of topical and systemic steroids. Dermatol Clin 1992;10:505-12.
- 14) Miserocchi E, Baltatzis S, Roque MR, et al The effect of treatment and its related side effects in patients with severe ocular cicatricial pemphigoid. Ophthalmology 2002;109:111-8.
- 15) Rao SN, Rao RD. Efficacy of topical cyclosporine 0.05% in the treatment of dry eye associated with graft versus host disease. Cornea 2006;25:674-8.
- 16) Den S, Sotozono C, Kinoshita S, Ikeda T. Efficacy of early systemic betamethasone or cyclosporin A after corneal alkali injury via inflammatory cytokine reduction. Acta Ophthalmol Scand 2004;82:195-9.
- 17) Althaus C, Daqres E, Reinhard T, et al. Cyclosporin-A and its metabolites in the anterior chamber after topical and systemic application as determined with high-performance liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. Ger J Ophthalmol 1996;5:189-94.
- 18) Theng J, Zhou L, Tan D, La KW. Distribution of cyclosporin A in the cornea after topical or oral administration. J Ocul Pharmacol Ther 2002;18:83-8.
- 19) Calne RY, White DJ, Thiru S, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet 1978;2:1323-7.
- 20) Leonardi A, DeFranchis G, Fregona IA et al. Effects of cyclosporin A on human conjunctival fibroblasts. Arch Ophthalmol 2001;119:1512-7.

=ABSTRACT=

A Case of Idiopathic T-cell Mediated Chronic Conjunctivitis With Limbitis Treated Using Oral Cyclosporine

**Jung Hyun Park, M.D.¹, Won Ryang Wee, M.D., Ph.D.^{1,2},
Jin Hak Lee, M.D. Ph.D.^{1,2}, Mee Kum Kim, M.D., Ph.D.^{1,2}**

*Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine¹, Seoul, Korea
Seoul Artificial Eye Center, Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital², Seoul, Korea*

Purpose: To report a case of refractory idiopathic T cell mediated chronic conjunctivitis causing limbal insufficiency, which improved with cyclosporine therapy.

Case Summary: A 43-year old man complained of conjunctival injection and discomfort in both eyes that lasted three years and was refractory to topical steroids, antibiotics, and artificial tears. There was no evidence of connective tissue diseases, Stevens-Johnson syndrome, pemphigoid, or drug history. Both eyes presented with diffuse injection and thickening of the conjunctiva, punctuated epithelial erosion of the conjunctiva and cornea, severe limbal epithelitis and elevated intraocular pressure. The left cornea was conjunctivalized due to limbal deficiency. Histological examination revealed severe infiltration of T and B cells, without any evidence of tumor cells or basement membrane anomaly. When treated with oral cyclosporine, injection and thickening of the conjunctiva decreased and the intraocular pressure was normalized. The surface inflammation of both eyes completely resolved two months after the treatment was initiated.

Conclusions: In chronic idiopathic conjunctivitis with limbitis resistant to conventional treatment and T cell infiltration found in pathological examination, oral cyclosporine therapy might be required to resolve inflammation.

J Korean Ophthalmol Soc 48(11):1567-1572, 2007

Key Words: Conjunctivitis, Limbitis, Cyclosporine, T cell

Address reprint requests to **Mee Kum Kim, M.D., Ph.D.**

Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine

#28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: 82-2-2072-2438, Fax: 82-2-741-3187, E-mail: kmk9@snu.ac.kr