

펄토초 레이저를 이용한 각막생검으로 진단된 진균각막염 1예

염정훈 · 최석규 · 이종현 · 이도형 · 김진형

인제대학교 의과대학 일산백병원 안과학교실

목적 : 펄토초 레이저를 이용한 각막 생검을 이용하여 각막이식술 8개월 후 발생한 진균각막염을 확진한 증례를 보고하고자 한다.

증례요약 : 8개월 전에 전층각막이식술을 시행 받은 27세 남자 환자가 경과 관찰 중 각막혼탁과 각막미란을 보였다. 각막이식 거부 반응 혹은 감염성 각막염 진단 하에 고용량 스테로이드와 광범위 항생제 치료를 하였으나 호전되지 않고, 각막 찰과를 통한 염색과 배양검사를 반복하였으나 음성이어서 원인균 진단을 위해 펄토초 레이저를 이용한 각막 생검을 시행하였다. 각막절편 크기는 길이 200 μm , 직경 3 mm였고 염색 결과 위균사가 관찰되어 칸디다 각막염으로 확진하였다. 술기 시행 중 별다른 합병증은 발생하지 않았다.

결론 : 펄토초 레이저를 이용한 각막 생검은 기존의 각막생검 방식보다 간편하고 안전하며 빠르게 원하는 크기와 균일한 두께의 각막절편을 얻을 수 있어 난해한 각막 궤양 환자의 진단에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

〈한안지 49(1):164-168, 2008〉

각막이식 후에 진균의 기회감염은 느슨한 봉합사, 장기적인 스테로이드와 항생제의 점안, 치료용 콘택트렌즈의 착용, 상피재생의 결함 등에 의해 발생할 수 있다.^{1,2} 진균 각막염은 임상적으로 감별진단이 어렵고 각막의 심층부까지 침투된 경우가 많아서 각막 찰과에 의한 균 배양률이 떨어질 뿐만 아니라 항진균제의 치유율도 현저히 낮은 실정이다.³ 이런 진균 각막염의 확진 및 감별진단을 위한 방법으로 각막생검을 시행할 수 있으나 주로 사용되는 원형절제술과 층판 각막 절제술 등의 각막 생검법은 술기가 간단하지 않고 환자의 협조가 필요하며 각막천공과 같은 심각한 합병증이 발생할 가능성이 있어 쉽게 시도하기에는 임상적으로 무리가 있었다.⁴⁻¹⁰

최근 굴절교정수술 분야에서 각막절편을 만드는 방법으로 펄토초 레이저(IntraLase[®] Femtosecond laser, AMO-IntraLase Corp, Irvine, USA)가 사용되고 있는데, 이런 펄토초 레이저는 다양한 모양과 두께로 각막절편을 만들 수 있을 뿐만 아니라 각막절편

의 모양과 두께의 예측력이 뛰어나 굴절교정수술분야 외에도 다양한 각막 수술에 응용되고 있다.¹¹⁻¹⁵ 본 증례에서는 펄토초 레이저를 이용하여 안정적으로 원하는 크기의 균일한 각막절편을 생검하여 진균 각막염을 확진하였기에 보고하고자 한다.

증례보고

1996년 첫물에 의한 화학화상을 입어 우안 각막, 결막 및 각막 윤부에 허혈성 손상을 받았던 27세 남자 환자가 과거력상 양막 이식술과 부분 자가 각막 윤부 이식술을 시행받았고, 이후 심부 표층 각막 이식술을, 2005년 8월에 전층 각막 이식술을 받았으나 경과 관찰 중 이식거부반응으로 2006년 3월에 전층 각막 이식술을 다시 시행받았다. 술 후 8개월째인 2006년 11월, 갑작스런 시력 감소를 주소로 내원하였는데, 내원시 우안 시력은 0.08에서 안전수동으로 감소되어 있었고, 안압은 10 mmHg이었다.

세극등 검사상 결막의 충혈은 심하지 않았으나 이식 각막의 대부분을 포함하는 각막상피 결손과 백색의 작은 침윤들이 산재하였고 전방염증 소견은 없었다(Fig. 1, Left). 이식 거부반응이나 감염성각막염을 의심하여 고용량 스테로이드(solu-medrol[®], Pharmacia, Sweden)를 정맥투여하고 1% prednisolone (Predforte[®], Allergan, USA)을 2시간 마다 점안하였으며 각막찰

〈접수일 : 2007년 7월 20일, 심사통과일 : 2007년 11월 27일〉

통신저자 : 김 진 형

경기도 고양시 일산서구 대화동 2240

인제대학교 일산백병원 안과

Tel: 031-910-7240, Fax: 031-910-7240

E-mail: jhk0924@hanmail.net

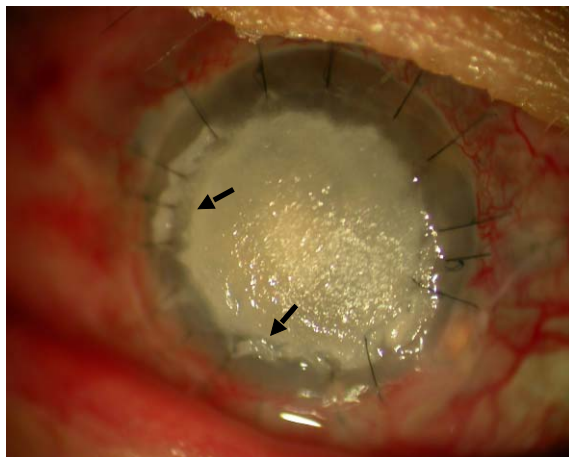
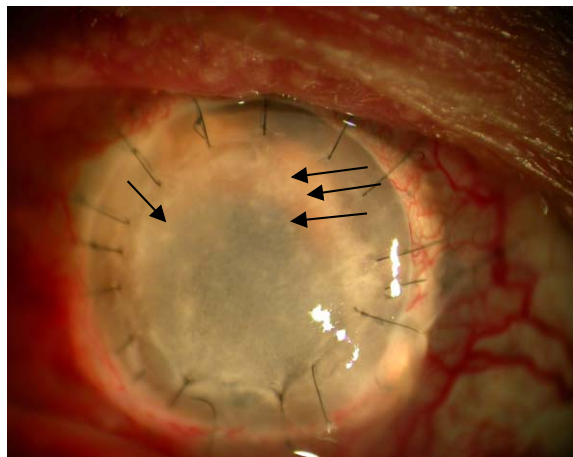


Figure 1. The photograph shows diffuse corneal haze with multiple whitish dot shape infiltrations (arrows) 8 months after keratoplasty (left). Aggravated corneal infiltration and stromal melting (dot arrows) at the margin of epithelial defect is noted 3 weeks after empirical therapy (right).

과 후 염색과 배양을 시행하였다. 염색과 배양에서 균은 동정되지 않았으며 스테로이드 치료에 호전되지 않았다. 감염성 각막염을 배제할 수 없어 다시 각막 찢과 후 염색과 배양을 시행하였고 광범위 항생제 0.5% moxifloxacin (Vigamox[®], Alcon, USA)을 2시간마다 점안하였다. 두 번째 실시한 염색과 배양에서도 균은 동정되지 않았고 별다른 악화나 호전없이 같은 치료를 받으며 지내다가 첫 징후가 나타난 후 3주가 경과하면서 각막침윤은 조금 더 기질로 깊이 진행되고 범위가 넓어졌다. 또한 각막상피 결손도 커지고 병변과 정상 각막의 경계부위에서 간질 용해가 관찰되었으며 각막 병변으로 명확히 관찰할 수는 없었으나 전방염증 반응이 심해지기 시작하였다(Fig. 1, Right).

확진을 위하여 펄토초 레이저를 이용하여 각막의 주변부 1시 방향에서 병변과 정상조직을 포함하여 깊이 200 μ m, 직경 3 mm 크기의 각막 생검을 시행하였다(Fig. 2). 생검으로 얻어진 각막절편을 Hematoxylin & Eosin, periodic acid-Schiff, Gomori methenamine silver 염색을 하여 관찰한 결과 포자와 위균사가 심부 간질까지 침범해 있었다(Fig. 3). 칸디다 각막염 진단하여 5% Natamycin (Natacyn[®], Alcon, USA)과 0.25% Amphotericin B (Fungizone[®], BMS, USA) 한 시간 마다 점안하였으나 호전되지 않아 2007년 1월 치료적 전층각막이식을 시행하였다.

고 찰

각막 이식 후에 각막에 이상징후가 나타나는 경우는 크게 거부반응과 감염성 각막염으로 나눌 수 있다. 본 증례의 경우 환자는 각막화상, 수 차례의 각막 및 각막

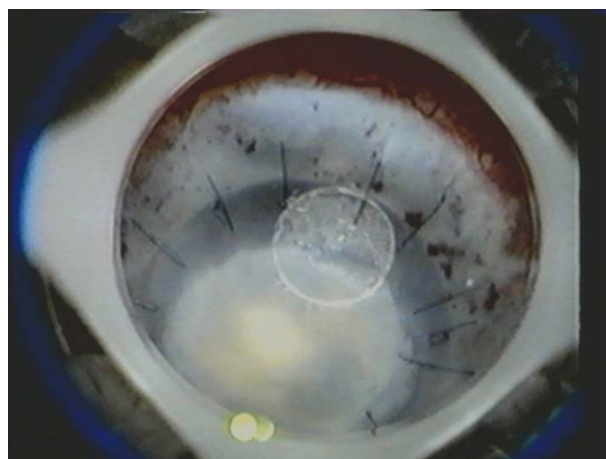


Figure 2. Center of application cone for Femtosecond laser is located at the margin of opacity by deviating eyeball toward inferotemporal side in order to get specimen containing both affected and normal tissue. Corneal biopsy (200 μ m \times 3 mm) is being performed by Femtosecond laser (white circle).

윤부 이식 수술력과 각막이식 실패, 장기간의 스테로이드 제제를 포함한 점안 및 전신 면역 억제제의 사용 등의 과거력상 각막 이식 후 거부반응이나 감염성 각막염의 고위험군에 속한다. 보통 감염성 각막염의 경우 통증이나 결막 충혈, 안 분비물 등 거부반응과 감별되는 증상 및 징후가 있지만, 본 증례 환자의 경우는 시력 저하 이외의 증상이 전혀 없고 전안부 소견상에서도 백색의 희미한 각막침윤이 비전형적인 모양으로 퍼져 있는 각막상피 결손 이외에는 감염을 강력하게 의심할 만한 소견이 관찰되지 않았다. 각막혼탁과 결손이 수일 사이에 갑자기 발현한 점등을 고려하여 이식거부반응에 더

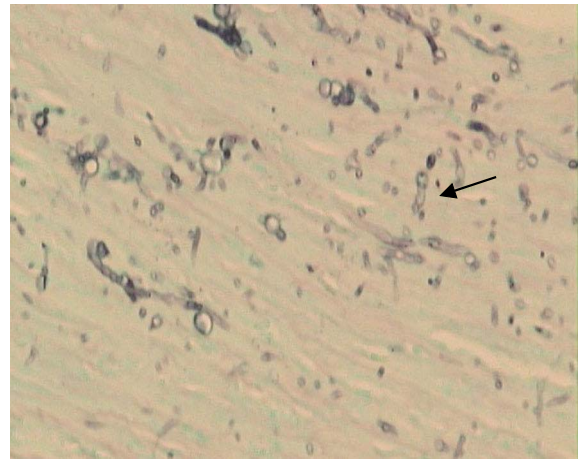
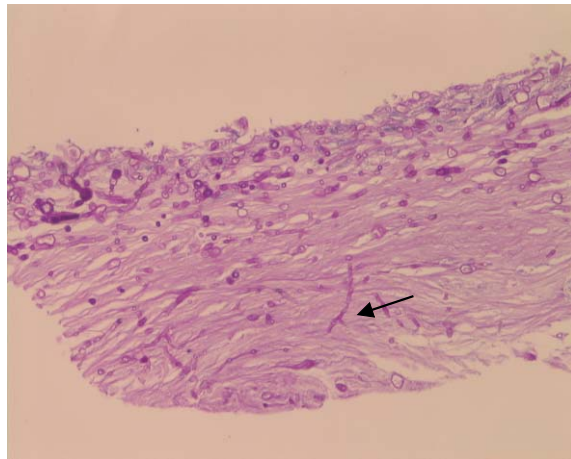


Figure 3. Spores and pseudohyphae (black arrow) invade the corneal stroma in the histopathologic examination of the biopsy tissue. (Right, periodic acid-Schiff stain, $\times 200$; left, Gomori methenamine silver stain, $\times 400$).

중점을 두어 고용량 스테로이드 치료를 하였으나 전혀 반응이 없고, 아주 느린 속도로 각막 간질 침윤의 범위나 깊이가 더 진행하면서 전방 염증까지 심해졌다. 그래서 거부반응보다는 감염, 특히 임상경과나 스테로이드 및 장기간 면역억제제의 과거력, 급성 세균성 각막염을 감별하기 위해서 2회에 걸쳐 시행한 각막 찰과 후 염색과 배양을 시행하였으나 균이 동정되지 않았고 광범위 항생제에도 호전되지 않은 점등으로 진균 감염이 의심되었다. 진균 각막염은 임상적 진단이 어렵고 배양이 어려워 진단이 늦어질 뿐만 아니라 효과적인 항진균제의 부족으로 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 진단을 위한 방법으로 특수 염색방법이나 PCR 등의 새로운 진단적 방법들이 시도되고 있으나 확진을 위해서는 결국 각막생검이 필요한 경우가 있다.⁴⁻¹⁰ 특히 본 증례의 경우는 각막궤양 부위의 임상소견이 기존에 접하던 진균 감염과는 다른 양상으로 비전형적이어서 확진이 어려워 각막생검이 필수적이었다. 후향적으로 진단이 되고 난 후에 다시 과거력과 병변 부위를 검토하였을 때 비전형적이긴 하나 느린 진행을 보이는 진균 각막염이라는 사실에 의의가 없었기에 향후에 이런 임상경과를 보이는 경우 반드시 진균 각막염을 의심해야 한다는 사실도 숙지할 필요가 있다.

각막 생검은 각막 찰과에 의한 염색과 배양법보다 확진을 위한 좋은 방법이며, 광범위 항생제에 반응하지 않고 배양에서도 음성인 각막염, 만성각막염, 병변이 각막 심부까지 침습된 각막염, 각막변성, 아칸토 아메바, 진균 각막염, 각막 이상증, 전신질환이나 약물에 의한 각막질환을 확진하기 위해서 각막 생검이 필요한 경우가 있다.⁸

또한 각막 생검은 진단적인 목적 이외에도 각막 종물의 절제나 감염된 각막의 위충판을 제거하는 등 치료적

인 목적으로도 실시할 수 있다.¹⁶ 지금까지 시행되었던 각막 생검법은 점안 마취 하에 세극등현미경이나 수술 현미경으로 보면서 2~3 mm의 원형절제기 혹은 칼을 이용하여 궤양의 가장자리를 포함하여 지름 1~2 mm 이상의 생검 표본을 얻는 원형절제술과 층판 각막 절제술 등의 방법들이었다.¹⁷ 그러나, 층판 각막 절제시 궤양의 기저부가 융해되고 얇아져 있어 생검을 위해서는 각막천공과 같은 심각한 합병증이 발생할 수도 있어서 조심스런 접근이 필요하고, 생검시 환자가 잘 협조되지 않을 경우 합병증의 위험이 증가하며, 생검 이후 매끄럽지 못한 표면으로 인해 각막 반흔, 난시가 발생할 수 있어 제한적으로 시행되고 있다. 창상 치유면에서도 원형절제술이나 층판 각막 절제술은 생검 후에 남아있는 생검 부위의 기저부가 불규칙적이어서 불완전한 창상치유가 발생할 수 있다.^{18,19}

최근 굴절교정수술분야에서 각막절편을 만드는 방법으로 펄토초 레이저가 사용되는데 레이저 조사부위와 주변 조직에 손상이 적으며 다양한 깊이와 모양으로 조직을 절단할 수 있어서 굴절교정수술분야 뿐만 아니라 각막이식술, 원추각막의 치료 등의 다양한 각막수술에 응용되고 있다.¹¹⁻¹⁵ 본 증례에서는 증상발현 1개월째 각막손상을 최소화 하면서 각막절편을 얻기 위하여 펄토초 레이저를 이용하여 각막 주변부 1시 방향에서 병변과 정상 조직을 포함하여 깊이 200 μm , 직경 3 mm 각막 생검을 시행하였다. 생검시나 이후 합병증은 없었으며 병변과 정상각막을 포함한 연속적인 절단면을 가진 각막절편을 얻을 수 있었고, 절편을 염색하여 칸디다 각막염으로 확진할 수 있었다.

펄토초 레이저를 이용한 각막생검은 기존의 원형절제술과 층판 각막 절제술 보다 몇 가지 이점이 있는데, 우선 안전하고, 술기가 쉽고 수술시간이 짧다는 점이

다. 이런 점에서 펄스 레이저를 이용한 각막 생검은 비숙련된 술자도 시행할 수 있고 협조가 부족한 환자에서도 시행할 수 있는 비교적 안전한 방법이기도 하다. 다른 장점으로서는 원하는 각막절편 모양과 두께로 더욱 정밀하게 생검할 수 있다는 점이다. 또한 얻고자 하는 모양과 두께로 생검할 수 있어 다양한 각막 상태에 따라 맞춤형 생검이 가능하다. 특히 최근에는 접촉성 방식의 Confoscan 4 (Nidek technologist SRL, padova, Italy)와 비접촉성 방식의 VisanteTM OCT (Carl zeiss meditec AG, Jena, Germany) 등의 각막두께를 측정할 수 있는 다양한 장비가 소개되었으며, 이런 장비를 이용하여 감염된 각막 병변의 두께측정에 응용할 수 있게 되어, 술자가 생검할 각막절편의 두께를 설정할 수 있는 펄스 레이저의 경우에 더욱 큰 도움이 될 수 있다. 또한 층판 절제가 펄스 레이저를 이용하여 시행되므로 생검 후 각막의 경계면이 연속적이고 손상이 적어서 반흔생성이 적고 창상치유가 빨라 보다 유리한 점이 있을 수 있다.^{18,19} 그러나 펄스 레이저를 이용한 각막 생검에는 기존의 생검에 비해 비용이 많이 소요되는 점이 단점이라 할 수 있으며, 펄스 레이저 조사시 염증 반응이 심할 수 있다는 기존의 연구 등을 고려하여 각막 생검 후의 합병증에 대한 연구와 기존의 각막 생검법과의 비교연구도 추후에 필요하리라 생각된다.²⁰

본 증례를 통해 현재 활발히 각막수술분야에서 응용되고 있는 펄스 레이저가 LASIK 시술시 각막절편생성이나 각막이식술 뿐만 아니라 각막생검이라는 진단술기로도 응용될 수 있음을 확인하였고, 저자들이 아는 한 최초의 펄스 레이저를 이용한 각막 생검으로 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Alfonso EC, Rosa RH, Miller D. Fungal keratitis. In : Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. Cornea, 2nd ed. St. Louis: Mosby, 2005; v. 1. chap. 89.
- 2) Kang JY, Hahn YH, Chang MW. Development of keratitis by soft contact lenses contaminated with *Candida albicans*. J Korean Ophthalmol Soc 1996;37:945-52.
- 3) Hahn YH, Lee DJ, Kim MS, et al. Epidemiology of fungal keratitis in Korea : A multi-center study. J Korean Ophthalmol Soc 2000;41:1499-508.
- 4) Demers PE. Corneal Biopsy. Techniques in Ophthalmology 2003;1:92-7.
- 5) Alexandrakis G, Haimovici R, Miller D, et al. Corneal biopsy in the management of progressive microbial keratitis. Am J Ophthalmol 2000;129:571-6.
- 6) Newton C, Moore MB, Kaufman HE. Corneal biopsy in chronic keratitis. Arch Ophthalmol 1987;105:577-8.
- 7) Friedlaender MH. Corneal biopsy. Int Ophthalmol Clin 1988;28:101-2.
- 8) Lee P, Green WR. Corneal biopsy. Indications, techniques, and a report of a series of 87 cases. Ophthalmology 1990;97:718-21.
- 9) Ishibashi Y, Kaufman HE. Corneal biopsy in the diagnosis of keratomycosis. Am J Ophthalmol 1986;101:288-93.
- 10) Ishibashi Y, Hommura S, Matsumoto Y. Direct examination vs culture of biopsy specimens for the diagnosis of keratomycosis. Am J Ophthalmol 1987;103:636-40.
- 11) Sugar A. Ultrafast (femtosecond) laser refractive surgery. Curr Opin Ophthalmol 2002;13:246-9.
- 12) Sarayba MA, Maguen E, Salz J, et al. Femtosecond laser keratome creation of partial thickness donor corneal buttons for lamellar keratoplasty. J Refract Surg 2007;23:58-65.
- 13) Terry MA, Ousley PJ, Will B. A practical femtosecond laser procedure for DLEK endothelial transplantation: cadaver eye histology and topography. Cornea 2005;24:453-9.
- 14) Seitz B, Brunner H, Viestenz A, et al. Inverse mushroom-shaped nonmechanical penetrating keratoplasty using a femtosecond laser. Am J Ophthalmol 2005;139:941-4.
- 15) Rabinowitz YS, Li X, Ignacio TS, Maguen E. INTACS inserts using the femtosecond laser compared to the mechanical spreader in the treatment of keratoconus. J Refract Surg 2006;22:764-71.
- 16) Laibson PR. Anterior Corneal Dystrophies. In : Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. Cornea, 2nd ed. St. Louis: Mosby, 2005; v. 1. chap. 75.
- 17) Huang AJ, Wichienso P, Yang MC. Bacterial keratitis. In : Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. Cornea, 2nd ed. St. Louis: Mosby, 2005; v. 1. chap. 81.
- 18) Meltendorf C, Burbach GJ, Bühren J, et al. Corneal femtosecond laser keratotomy results in isolated stromal injury and favorable wound-healing response. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48:2068-75.
- 19) Hu MY, McCulley JP, Cavanagh H, et al. Comparison of the corneal response to laser in situ keratomileusis with flap creation using the FS15 and FS30 femtosecond lasers. Clinical and confocal microscopy findings. J Cataract Refract Surg 2007;33:673-81.
- 20) Kim JY, Kim MJ, Kim TI, et al. A femtosecond laser creates a stronger flap than a mechanical microkeratome. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47:599-604.

=ABSTRACT=

A Case Report of Fungal Keratitis Diagnosed by Femtosecond Laser Assisted Corneal Biopsy

**Jung Hoon Yum, M.D., Suk Kyue Choi, M.D., Jong Hyun Lee, M.D.,
Do Hyung Lee, M.D., Ph.D., Jin Hyoung Kim, M.D.**

Department of Ophthalmology, Inje University, College of Medicine, Ilsan, Korea

Purpose: To describe femtosecond laser-assisted corneal biopsy and its use in assessing the causative organism in a case of fungal keratitis that occurred 8 months after penetrating keratoplasty.

Case summary: A 27-year-old man who had undergone penetrating keratoplasty 8 months prior showed atypical diffuse corneal haze and erosion. Diagnostic corneal biopsy using a femtosecond laser was performed because of repeated negative test results for an infectious organism and a lack of improvement, despite steroid and empirical antibiotic therapy. A corneal flap 200 μ m in depth and 3 mm in diameter was obtained. The biopsy showed pseudohyphae, which led to a diagnosis of Candidal keratitis. No complications occurred during the procedure.

Conclusions: Femtosecond laser-assisted corneal biopsy enabled identification of the infectious pathogen. This technique is easy, safe, and rapid, and it yields a biopsy specimen with a uniform depth and precise size. Femtosecond laser-assisted corneal biopsy can be used as an accurate diagnostic method in uncertain cases of corneal ulcers.

J Korean Ophthalmol Soc 49(1):164-168, 2008

Key Words: Corneal biopsy, Femtosecond laser, Fungal keratitis

Address reprint requests to **Jin Hyoung Kim, M.D**

Department of Ophthalmology, Ilsan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University

#2240 Daehwa-dong, Ilsanseo-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do 411-760, Korea

Tel: 82-31-911-7241, Fax: 82-31-911-7241, E-mail: jhk0924@hanmail.net