

심부 각막 궤양 및 천공 환자에서 시행한 다섯 겹 강화형 양막 이식술

오두환 · 권민석 · 김재찬

중앙대학교 의과대학 안과학교실

목적: 심부 각막 궤양 및 각막 천공 환자에서 다섯 겹 강화형 양막 이식술을 시행하여 그 유용성과 임상결과를 알아보고자 하였다.
증례요약: 동결 건조 처리된 5장의 양막의 기계적 압착과정을 통해 제작된 다섯 겹 강화형 양막을 이용하여 2 mm 이상 크기의 각막궤양 및 각막천공 환자 3명 3안에게 이식하여 봉합하고 1년 이상 경과 관찰하였다. 강화형 양막 이식을 시행 받은 모든 환자에서 2주 이내의 각막상피화가 이루어졌고 1년 이상 안구표면의 안정화가 유지되는 것이 관찰되었다.
결론: 수술 시간의 단축 및 보관의 용이성을 가지는 다섯 겹 강화형 양막 이식술은 응급 각막 이식이 어려운 각막궤양 및 천공환자에서 합병증 없이 치유할 수 있는 효과적인 치료법이다.
〈대한안과학회지 2011;52(10):1232-1237〉

각막상피결손은 감염, 안구 건조증, 외상, 화학적 화상, 안면마비 등으로 유발되어 신경 영양성 각막염, 반복각막미란 등에 의하여 악화될 수 있다. 이러한 각막상피결손은 각막 상피세포의 빠른 재생으로 인하여 다른 합병증 없이 치유되는 경우가 대부분이다. 그러나 심한 염증이나 감염이 동반되거나 신경 손상, 안검 또는 눈물의 기능장애가 동반될 경우 정상적인 창상치유과정의 실패로 인하여 지속적인 상피결손 및 각막궤양으로 진행하여 각막천공을 유발할 수 있다.¹ 이 경우 전방 유지가 되지 않아 응급 각막이식술이 요구되기도 한다.

현재까지 보고되고 있는 각막 궤양성 천공의 수술적 치료에는 조직접착제를 이용하거나 전층 또는 표층 각막이식 등이 있다. 그 외에도 예방 및 보존적 방법으로서 연성콘택트렌즈 또는 결막편 등이 있다. 최근에는 다층 또는 다층 양막이식술을 통하여 각막상피의 회복 및 각막실질을 보존시켰다는 여러 보고가 있다.^{2,3}

그러나 이러한 보고된 치료법들은 여러 가지 제한점을 가지고 있다. 치료용 렌즈의 경우 일부에서 치료에 반응하지 않아 각막 천공 등의 더욱 심각한 합병증을 동반하며, cyanoacrylate 등을 이용한 조직접착제의 경우 직경 1-2 mm

이상의 궤양과 주변부 각막궤양에서는 치료 효과가 적으며, 정상 각막 접착 부위에서 이탈로 인한 일시적인 효과밖에 볼 수 없는 경우도 많다.^{4,5} 결막판 피복술의 경우 수술 후 시력의 감소와 미용적인 문제가 있다. 각막이식은 필요시점에서 공여각막을 구하기 힘들고 광범위한 각막간질괴사와 염증의 급성기에 있는 경우 각막이식술 후 거부 반응의 위험 등 예후가 불량하여 다른 대체 치료를 요하는 경우가 많다.⁶ 이러한 고식적인 치료에 반응하지 않는 각막 궤양성 천공에 최근 양막이식술이 시도되고 있다.^{7,8}

양막은 양막세포, 기저막, 세포외 기질로 구성된 반투명한 막으로서, 세포의 분열 및 이동을 촉진하며, 항균효과, 창상보호효과, 통증감소효과, 상피화 효과를 가지고 있으며, 면역 반응을 억제하여 상피재생을 돕는 것으로 알려져 있다.⁹ 단일층의 양막을 이용한 양막이식술은 지속적인 각막상피 결손만을 보일 경우 효과적인 치료가 될 수 있지만, 상피결손의 깊이가 각막간질층해를 동반할 정도로 깊거나, 궤양천공으로 진행한 경우 깊은 각막실질결손을 치유할 만한 시간을 갖지 못하는 문제점이 있었다.¹⁰ 이러한 단점을 보완하기 위해 다층 양막 이식술이 시행되고 있으며, 이는 주로 1 mm 미만의 각막 천공에 효과적이라고 알려져 있다. 그 외 심부 각막궤양에서도 효과적이라는 보고들이 있으나, 일부에서는 2.0 mm 이상 광범위 각막궤양에서는 이식 결과가 좋지 않음을 보고하였다.^{11,12} 또한 다층 양막이식술은 수술 기법에 있어 층간 분리를 막기 위해 조직접착제를 사용하므로, 이로 인해 수술시간이 길어질 수 있으며 이외에 봉합의 문제점도 야기될 수 있다.

■ 접수 일: 2010년 8월 17일 ■ 심사통과일: 2011년 3월 7일
■ 게재허가일: 2011년 5월 28일

■ 책임저자: 김 재 찬
서울시 동작구 흑석동 224-1
중앙대학교병원 안과
Tel: 02-6299-1665, Fax: 02-825-1666
E-mail: jck50ey@kor.net

이에 본 저자들은 기존 다층양막이식의 이러한 문제점을 보완하기 위하여 각막궤양성 천공환자에서 여러 장의 양막을 기계적으로 압착한 후 코팅하여 제작한 강화형 양막을 이용한 치료효과를 보고하고자 한다.

증례보고

2007년 1월부터 2009년 3월까지 본원 안과에 내원하였던 각막 궤양성 천공 환자 3명 3안을 대상으로 하였다. 원인 미상의 각막 궤양성 천공 1안, 지속적 각막 상피 결손에 의한 심부 각막 궤양 1안, 안면마비에 의한 만성 노출성 각막염 이후 발생한 감염성 심부 각막 궤양 1안을 대상으로 하였다.

5겹 강화형 양막은 단일 건조 양막(Amnisite-Cornea™, (주)바이오텔, Cheonan, Korea) 5장을 이용하여 제조된 단일 양막 5장을 겹쳐놓고, 기계적인 힘을 이용하여 압착 및 중층화 과정을 거친 후 액상 hyaluronic acid를 이용하여 코팅한 후 실온 건조과정을 거쳐 자체 제작하여 사용하였다. 동결 건조 처리된 단일 양막의 두께인 9 µm과 비교하여 5겹 강화형 양막의 평균 두께는 동결건조상태에서 35 µm이며 수화된 상태에서는 57 µm로 측정되었다(Fig. 1).

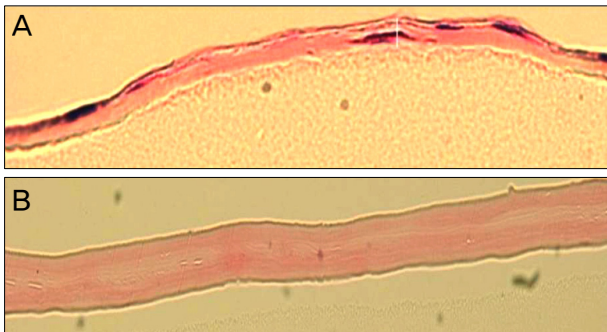


Figure 1. Light microscopic findings of amniotic membrane. (A) Single-layered lyophilized AM, (B) 5-layered reinforced AM (hematoxylin-eosin, original magnification, $\times 200$). AM = amniotic membrane.

5겹 강화형 양막 이식술은 다음과 같은 방법으로 시행하였다. 구후마취를 시행한 후, 각막궤양의 바닥과 주변부의 염증조직을 제거한 다음, 추가로 각막궤양 주위의 정상 부위만 막을 덮고 있는 정상 상피를 제거해 궤양 주변에 2-3 mm 크기의 경계부위를 만들었다. 각막궤양의 모양과 깊이 에 따라 강화형 양막을 디자인하고 양막 상피 세포가 위로 향한 상태에서 상태로 궤양부위를 채운 뒤 10-0나일론으로 비연속 봉합으로 각막에 고정하였다. 수술 후 국소적인 항생제와 스테로이드, 자가혈청누액, 인공누액으로 치료를 시행하였다.

3명의 각막궤양 환자에 대해서 5겹 강화형 양막 이식술을 시행하고 평균 15개월 동안 추적 관찰하였다. 경과관찰 중 거부반응, 염증반응 증가, 이차적인 감염은 관찰되지 않았으며, 모든 환자에서 각막상피와 실질의 치유가 2주 내에 이루어져 전방이 유지되는 것이 관찰되었다(Table 1).

증례 1

78세 남자 환자가 5일 전 갑자기 발생한 좌안 통증과 시력저하를 주소로 각막천공을 진단받고 전원되었다. 환자는 gatifloxacin 0.3% (Gatiflo®, Kyorin, Tokyo, Japan)를 1 시간 간격으로 점안 중이었으며, 좌안의 시력은 안전수동 30 cm, 안압은 9 mmHg이었다. 세극등현미경 검사상 각막중심부에 2×4 mm 크기의 궤양과 알아진 전방이 관찰되었다. 또한 Seidel 검사 양성으로 1 mm 미만의 천공이 확인되었다.

강화형 양막 이식술을 응급으로 시행 받았으며, 수술 후 levofloxacin 0.5% (Cravit®, Santen, Osaka, Japan) 점안액과 neomycin sulfate/polymyxin/dexamethasone 0.1% (Maxitrol®, Alcon, Fort Worth, TX, USA) 안연고, 자가혈청누액 등을 이용하여 치료하였다. 수술 14일 후 양막 이식 부위의 완전한 각막상피화가 이루어졌으며, 방수의 유출 없이 깊은 전방이 유지되고 있었다. 수술 후 18개월까지 안구 표면의 안정화가 유지되었으며, 시력은 0.1까지 호전되었

Table 1. Characteristics and clinical outcomes of patients receiving transplantation of 5-layered reinforced AM for corneal perforation or ulceration

Case	Sex/Age	Disease	Operation	Epithelial healing (day)	BCVA		f/u (mon)	Postop. status
					Preop.	Final		
1	M/78	Corneal perforation	Transplantation of 5-layered reinforcing AM	14	FC. 30 cm	0.1	18	Stabilized ocular surface
2	M/41	Corneal ulceration	Transplantation of 5-layered reinforcing AM	6	0.3	0.5	12	Stabilized ocular surface
3	F/88	Corneal ulceration	Transplantation of 5-layered reinforcing AM, Permanent tarsorrhaphy	14	LP (-)	Can't check	15	Stabilized ocular surface

AM = amniotic membrane; FC = finger count; LP = light perception; BCVA = best corrected visual acuity; f/u = follow up.

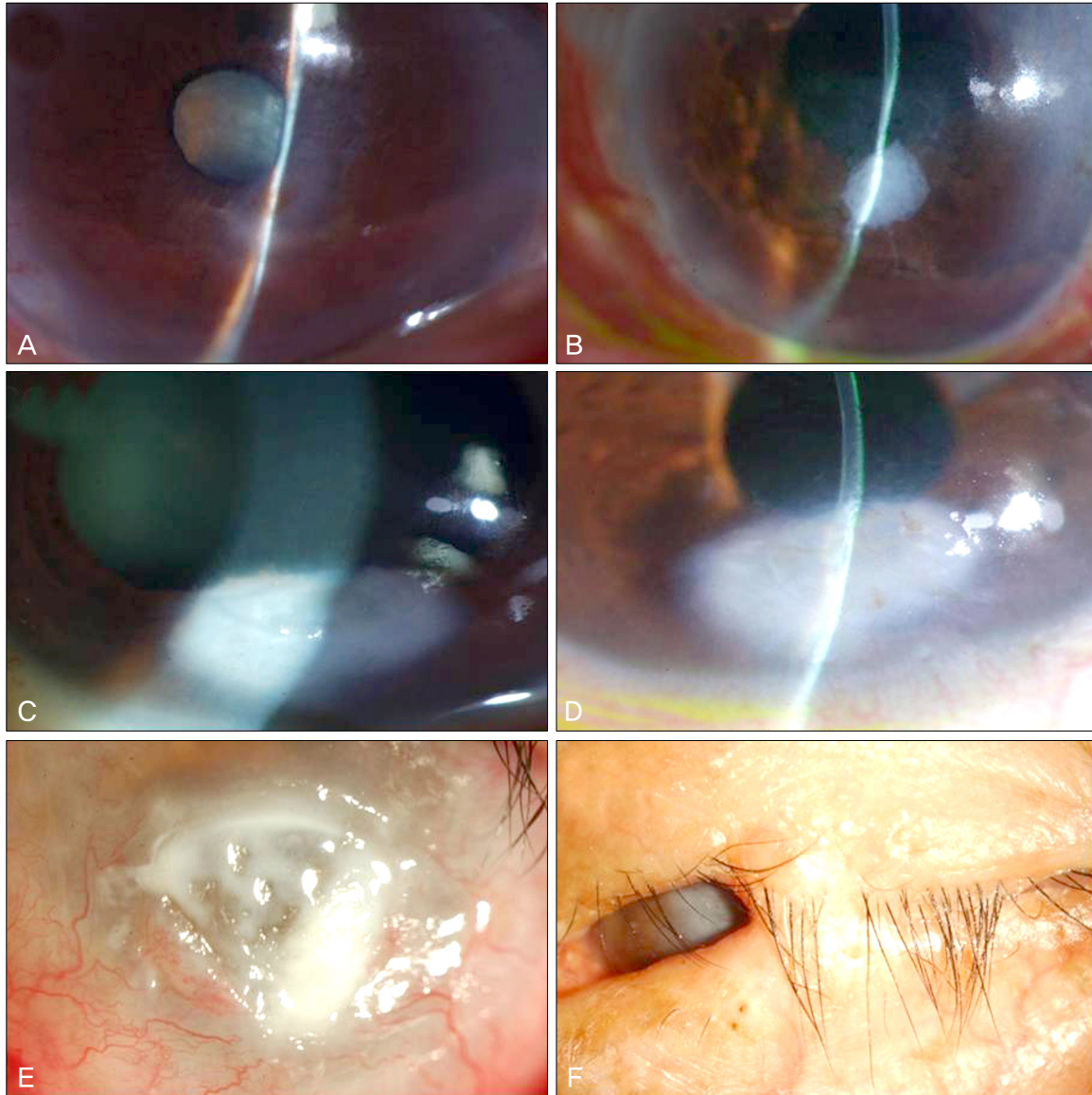


Figure 2. Case 1 (A) Initial photographs. The cornea was perforated and the anterior chamber was shallow. (B) Anterior chamber was well formed and no epithelial defects were seen 18 months after 5-layered reinforcing AM transplantation. Case 2 (C) Initial photographs. Corneal ulcer (2×3 mm) with peripheral opacity was seen preoperatively. (D) The ocular surface was stabilized until postoperative 5 months. Case 3 (E) Initial photographs. Corneal ulcer (5×5 mm) and total limbal deficiency with neovascularization were seen. (F) To prevent complication of exposure keratitis, tarsorrhaphy has been maintained until post operative 15 months.

다(Fig. 2).

증례 2

일주일 전부터 발생한 우안의 통증과 시력저하를 주소로 41세 남자 환자가 내원하였다. 환자는 1년 전부터 각막염으로 치료를 받던 중 내원 1개월 전 발생한 각막궤양으로 전원되었다. 내원 시 우안 나안 시력은 0.3이었고, 안압은 11 mmHg이었다. 세극등현미경 검사상 주변 각막 혼탁을

동반한 2×3 mm 크기의 각막 심부 궤양이 관찰되었으며, 병변 아래쪽에서 각막-홍채 유착이 관찰되었다.

응급으로 강화형 양막이식술을 시행 받았으며, 수술 후 levofloxacin 0.5% 점안액과 neomycin sulfate/poly-myxin/dexamethasone 0.1% 안연고, 자가혈청누액, 인공누액으로 치료하였다. 수술 6일 후 각막 상피화가 완전히 이루어졌으며 퇴원 시 시력은 0.2로 수술 전보다 저하되었으나, 수술 후 6개월째 백내장 수술을 시행 받고 이후 시력은 0.5까지 호전되었다(Fig. 2). 수술 후 12개월째 시

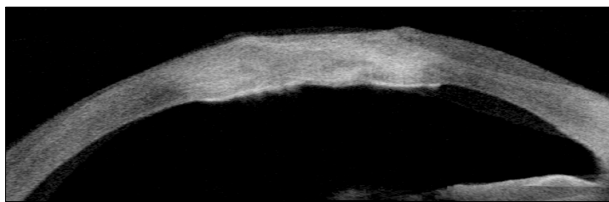


Figure 3. Representative AS-OCT imaging of case 2. Recovery of corneal thickness and anterior chamber stability was showed with AS-OCT at 12 months after 5-layered reinforced AM transplantation. AS-OCT = anterior segment Optical coherence tomography; AM = amniotic membrane.

행한 전안부 빛간섭 단층촬영(VisanteTM OCT, Carl Zeiss, Jena, Germany)상에서 수술부위의 각막상피 호전 및 각막 기질의 안정화가 확인되었으나 이식부위의 각막 두께가 주변부 정상 각막부위보다 두꺼워진 것이 관찰되었다(Fig. 3).

증례 3

6개월 전부터 발생한 좌안 통증과 15일 전부터 악화된 좌안 시력저하를 주소로 88세 여자 환자가 각막 궤양성 천공으로 전원되었다. 환자는 40년 전부터 좌측의 안면마비로 인한 좌안의 토안증 소견이 있는 상태였다. 내원 당시 좌안 시력은 광각불능이었다. 세극등현미경 검사상 각막혼탁과 윤부 신생혈관을 동반한 5×5 mm 크기의 심부 각막궤양이 관찰되었다.

입원 후 시행한 세균배양검사서 corynebacterium 속의 세균이 검출되었다. 감염성 각막궤양 진단하에 moxifloxacin 0.5% (Vigamox[®], Alcon)을 2시간 간격으로 점안하며 12일간 치료하고 염증 소견은 호전되었으나 각막 궤양의 호전 소견이 보이지 않아 강화형 양막 이식술과 눈꺼풀 봉합술을 시행하였다. 수술 후 moxifloxacin 0.5% (Vigamox[®], Alcon), tobramycin (Torbrex[®], Alcon) 안연고, 자가혈청누액 등을 이용하여 치료하였다. 수술 후 안구 통증은 호전되었으며, 눈꺼풀 봉합을 유지한 상태에서 퇴원하였으며 15개월째 추적관찰 기간 중 눈꺼풀 봉합의 내측과 외측 일부를 제거하였으며, 노출된 눈꺼풀 틈새 사이로 안구를 편위시켜 병변을 관찰하였을 때 이식부위의 각막상피화는 수술 14일 후 이루어졌으며, 병변의 악화소견이나 주관적인 통증 호소 등의 증상은 없었다(Fig. 2).

고 찰

각막궤양은 세균성, 바이러스성, 진균성 감염 및 교원혈관질환, 건조증, 외상, 화학적 손상, 노출성 각막병증, 신경

영양 각막염, 원추각막 등의 여러 원인에 의하여 발생한다.^{13,14} 이 중 감염성 각막궤양이 전체 각막천공의 24-44% 가량으로 가장 흔한 원인이며, 병원체로는 세균이 가장 높은 빈도를 차지한다.¹⁵ 감염성 각막궤양에서는 원인균에 대한 항균제 치료와 조절 마비제, 스테로이드, 안압 조절제 등을 사용하여 치료한다. 하지만 각막궤양이 천공으로 진행하여 전방이 유지되지 않거나 심각한 시력장애를 초래 경우 응급으로 즉각적인 진단과 수술적 치료를 필요하게 된다.

각막 궤양성 천공이 생긴 경우 이에 대한 치료로 여러 가지 방법이 시행되고 있는데, 치료용 렌즈, 조직접착제, 결막판 피복술, 양막이식술, 각막이식술 등이 있다. 그러나 이러한 고식적 치료들은 여러 가지 제한점으로 인하여 적용의 한계가 있으며, 특히 표층 또는 전층 각막이식은 공여자를 급히 구하기 어려울 뿐만 아니라 각막의 염증이 광범위하고 활동성인 경우나 그로 인해 각막신생혈관이 있는 경우에는 각막이식 후 거부반응의 위험이 많다. 따라서 최근에는 이러한 기존 치료의 단점을 보완하기 위하여 다양한 양막 이식술이 시행되고 있다.

양막은 fibronectin, laminin, collagen IV, integrin $\alpha 6$ & $\beta 4$ 등이 포함되어 있어 세포의 분열 및 이동을 촉진할 수 있다. 양막은 각막 및 결막간세포의 성장과 특성을 유지시킬 수 있는 기저막으로 작용하여 항유착작용, 항균작용, 상처부위의 보호작용, 통증경감 효과 및 상피화를 촉진하며, 면역학적으로 불활성하다는 점이 보고되고 있다.⁹ 이러한 양막의 특성을 응용하여 각막궤양, 군날개와 눈꺼풀결막유착, 화학화상 등 여러 임상질환에서 다양한 방법의 양막이식술이 사용되고 있다.^{16,17}

그러나 각막 궤양성 천공의 치료 시 단일층을 이용한 양막이식술의 경우 대상 환자의 각막기질이 얇거나 절박천공이 심한 경우에는 치료의 어려움이 있다. 이는 한 겹의 양막은 수 주 내에 소실되어 이 기간 동안에 깊은 각막실질결손을 채울만한 치유과정이 이루어지지 않기 때문이다. 이러한 제한점을 보완하기 위하여 조직접착제를 이용한 다층 양막이식술이 시행될 수 있다. 여러 연구에서 다층 양막이식술은 각막궤양 및 범위가 넓지 않은 각막천공에서 효과적이라고 보고되고 있다. 하지만 다층양막이식술 역시 각막 궤양의 깊이가 깊거나 그 범위가 넓은 경우 결손된 각막실질을 보충하기 어렵거나, 조직접착제에 의해 부착된 양막 사이의 층간분리가 발생할 수 있으며, 양막 용해 등의 문제가 발생할 수 있다. 또한 봉합과정과 조직 접합제의 사용으로 인한 수술시간의 연장과 -70도 이상의 냉장보관의 필요성 등의 단점이 있다.

5겹 강화형 양막의 경우 기존 양막 이식의 장점인 빠른 각막 상피화, 항염증 작용 등을 유지하면서 기계적 압착과

코팅과정을 통하여 제작되었기 때문에 단일 양막에 비하여 강도 면에서 우수할 것으로 예상되며, 두께 역시 기존 단일 양막보다 5배 이상 두껍게 제작되어 심부 각막궤양이나 각막천공의 치료에도 기존의 다층 양막 이식과 동등한 효과를 보일 것으로 생각한다. 또한 기존의 조직접착제에 의한 다층 양막 이식의 수술적 결과와 비교하여서도 그 효과가 떨어지지 않으며 수술시간의 단축 및 동결건조에 따른 실온 보관의 장점 등을 가질 수 있을 것이다.

저자들이 경험한 각막천공 및 천공직전의 각막궤양 3예에서 강화형 양막이식술은 효과적인 치료방법이었다. 즉 모든 환자에서 2주 이내에 완전한 상피화가 이루어졌으며, 1년 이상의 추적관찰 기간에서도 각막실질의 두께가 정상적으로 유지되었다. 그 외 양막이식에 따른 거부반응이나 이차적 감염 등의 합병증은 나타나지 않았고 병변은 재발 없이 안정화되었다. 그러나 모든 환자에서 양막이식 후 창상 치유가 이루어지면서 발생하는 각막혼탁으로 인하여 투명한 각막을 유지하지는 못하였다. 또한 증례 2 환자에서 술 후 1년째 촬영한 전안부 빛간섭 단층촬영상 주변부 각막보다 이식부위의 각막 두께가 더욱 두꺼워지는 것이 관찰되었는데 이는 강화형 양막이식 후 양막 상충부로의 상피화가 이루어지고 이후 양막의 섬유화와 각막 기질세포의 양막 기질 내로의 이주에 의한 것으로 보인다.¹⁸

5겹 강화형 양막이식술은 응급 각막이식을 위한 각막 공급이 어려운 경우의 심부 각막궤양이나 각막천공 환자에서 각막상피와 각막간질의 재건에 효과적인 치료방법이 될 수 있으며, 시력 회복을 위한 각막 이식 수술 전 안구 유지를 위한 일시적 치료법 외에 각막 상피와 실질의 빠른 치유를 위한 일차적 치료방법으로서도 사용될 수 있을 것이다.

참고문헌

- 1) Kenyon KR. Inflammatory mechanisms in corneal ulceration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1985;83:610-63.
- 2) Prabhasawat P, Tesavibul N, Komolsuradej W. Single and multilayer amniotic membrane transplantation for persistent corneal epithelial defect with and without stromal thinning and perforation. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1455-63.
- 3) Kim JC, Kim JH, Cheong TB, Kim JC. Amniotic membrane transplantation in perforation or impending perforation of cornea. *J Korean Ophthalmol Soc* 1999;40:1487-95.
- 4) Portnoy SL, Insler MS, Kaufman HE. Surgical management of corneal ulceration and perforation. *Surv Ophthalmol* 1989;34:47-58.
- 5) Bernauer W, Ficker LA, Watson PG, Dart JK. The management of corneal perforations associated with rheumatoid arthritis. An analysis of 32 eyes. *Ophthalmology* 1995;102:1325-37.
- 6) Abel R Jr, Binder PS, Polack FM, Kaufman HE. The results of penetrating keratoplasty after chemical burns. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975;79:584-95.
- 7) Azuara-Blanco A, Pillai CT, Dua HS. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. *Br J Ophthalmol* 1999;83:399-402.
- 8) Tseng SC, Prabhasawat P, Barton K, et al. Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Arch Ophthalmol* 1998;116:431-41.
- 9) Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *Br J Ophthalmol* 1998;82:235-40.
- 10) Talmi YP, Finckelstein Y, Zohar Y. Use of human amniotic membrane as a biologic dressing. *Eur J Plast Surg* 1990;13:160-2.
- 11) Rodríguez-Ares MT, Touriño R, López-Valladares MJ, Gude F. Multilayer amniotic membrane transplantation in the treatment of corneal perforations. *Cornea* 2004;23:577-83.
- 12) Ma DH, Wang SF, Su WY, Tsai RJ. Amniotic membrane graft for the management of scleral melting and corneal perforation in recalcitrant infectious scleral and corneoscleral ulcers. *Cornea* 2002;21:275-83.
- 13) Hanada K, Shimazaki J, Shimmura S, Tsubota K. Multilayered amniotic membrane transplantation for severe ulceration of the cornea and sclera. *Am J Ophthalmol* 2001;131:324-31.
- 14) Prabhasawat P, Tesavibul N, Komolsuradej W. Single and multilayer amniotic membrane transplantation for persistent corneal epithelial defect with and without stromal thinning and perforation. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1455-63.
- 15) Dekaris I, Gabrić N, Mravčić I, et al. Multilayer vs. monolayer amniotic membrane transplantation for deep corneal ulcer treatment. *Coll Antropol* 2001;25:23-8.
- 16) Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, et al. Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 1996;122:38-52.
- 17) Ahn YS, Cho MS, Lee JH. Multilayer amniotic membrane transplantation for corneal ulcer perforation. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:1290-6.
- 18) Nubile M, Dua HS, Lanzini M, et al. In vivo analysis of stromal integration of multilayer amniotic membrane transplantation in corneal ulcers. *Am J Ophthalmol* 2011;151:809-22.

=ABSTRACT=

Five-Layered Reinforcing Amniotic Membrane Transplantation for Treatment of Deep Corneal Ulcer or Perforation

Doo Hwan Oh, MD, Min Seok Kwon, MD, Jae Chan Kim, MD, PhD

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

Purpose: To evaluate the efficacy of five-layered reinforced amniotic membrane (AM) transplantation for treating deep corneal ulcer or perforation.

Case summary: We performed a five-layered reinforced AM transplant in three cases of corneal ulceration or perforation using mechanical compressed lyophilized AMs. In all cases, the perforated cornea healed with re-epithelization within 2 weeks and the ocular surface was stabilized for more than 1 year.

Conclusions: Five-layered reinforced AM transplantation may be an alternative method for treating deep corneal ulcers or perforations.

J Korean Ophthalmol Soc 2011;52(10):1232-1237

Key Words: Amniotic membrane, Corneal perforation, Corneal ulcer

Address reprint requests to **Jae Chan Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Chung-Ang University Hospital
#224-1 Heukseok-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea
Tel: 82-2-6299-1665, Fax: 82-2-825-1666, E-mail: jck50ey@kornet.net