

= 증례보고 =

전신홍반루푸스 환자에서 발생한 전안부 임상양상 2예

위성욱 · 김재찬

중앙대학교 의과대학 안과학교실

목적: 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, 루푸스)에 동반된 전안부의 임상 증례를 경험하여 임상경과 및 치료결과를 보고하고자 한다.

증례요약: 첫 번째 증례는 63세 여자로, 좌안 각막궤양과 검구유착, 양안 건성안 진단하 점안 항생제와 자가혈청안약, 인공눈물 치료 및 양막이식술과 검구유착 제거술을 시행하였다. 수술적 치료 1개월 뒤 좌안 각막궤양은 호전되었으나 각막이 지속적으로 얇아져 데스메막류가 발생하였다. 두 번째 증례는 24세 여자로 양안 건성안과 실모양 각막염, 재발성 각막 미란, 좌안 포도막염 진단하에 치료용 콘택트렌즈와 점안 항생제 및 스테로이드제를 사용하여 증세가 일부 호전되었으나, 6개월 뒤 재발하였고 치료에 반응하지 않아 시행한 전신 검사상 루푸스로 진단되어 경구약물 치료를 병행하였으며, 실모양 각막염과 재발성 각막 미란이 호전되었다.

결론: 루푸스에 동반된 전안부 임상양상은 국소적인 치료에 잘 반응하지 않고 재발 가능성이 높아 반드시 전신적인 치료가 동반되어야 치료 효과를 기대할 수 있다. 따라서 난치성 안과 질환에서는 항상 전신적인 기저 질환의 가능성을 염두에 두고 치료 방침을 결정하여야 한다.

〈대한안과학회지 2012;53(7):1035-1040〉

전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, 루푸스)는 주로 관절, 피부, 신장, 뇌를 침범하는 만성 특발성 염증질환으로서 가장 많이 발병하는 연령은 15-44세이고, 환자의 90%가 여성이며 특히 가임기의 여성에 호발한다.¹ 루푸스는 명확한 유전적인 소인을 보이는데, 인간 조직적합 항원 2형의 DR2와 DR3 항원, 그리고 인간 조직적합 항원 3형의 C4AQ0 항원과 높은 연관성을 가지고 있다.² 발병기전으로는 비정상적으로 활성화된 면역계에 의해서 자가항체와 보체결합 면역 복합체(complement fixing immune complex)의 형성이 원인으로 생각되며, 발병 시 만성 염증과 각종 조직 손상을 유발한다. 임상양상은 피부와 관절의 증상으로 경미하게 나타나는 경우부터 신장, 심장, 뇌 등의 중요 장기를 침범하여 치명적인 결과를 나타내는 경우까지 다양하다.³

루푸스와 연관된 안과 증상은 다양하게 나타나는데 눈꺼풀 염증, 건성각결막염, 공막염, 망막혈관질환, 신경안과 질환

등이 대표적이다.⁴ 루푸스와 관련된 전안부 이상으로는 건성각결막염이 가장 대표적이며, 이는 보고에 따라 루푸스 환자의 8-20%에서 동반되는 이차성 쇼그렌 증후군에 의한 것이다.^{5,6} 그 외의 전안부 이상으로 결막, 상공막, 공막, 각막의 이상이 드물지만 나타날 수 있으며, 아직 그 병리기전은 명확하지 않은 상태이다.

한국인에서 루푸스와 관련된 안과 질환에 대하여 망막중심동맥폐쇄, 망막중심정맥폐쇄, 시신경염, 뇌신경마비, 시신경척수염, 안구근육염에 대한 증례보고들이 있지만 아직 전안부 임상양상에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.⁷⁻¹⁵

저자들은 루푸스 환자에서 발생한 건성각결막염과 그에 수반된 각막궤양 및 데스메막류가 발생한 증례, 그리고 건성각결막염에 수반된 실모양 각막염과 재발성 각막 미란의 증례를 각각 경험하였기에 임상경과 및 치료결과에 대해 보고하고자 한다.

증례보고

증례 1

63세의 여자환자가 좌안 시력저하, 통증 및 양안 이물감을 주소로 외래에 내원하였다. 환자는 10년 전 루푸스를 진단받고 prednisolone (prednisolone[®] tab, Korea Pharma, Korea) 1일 5 mg과 hydroxychloroquine sulfate (Yuma[®]

■ 접수 일: 2011년 11월 28일 ■ 심사통과일: 2012년 1월 20일
■ 게재허가일: 2012년 5월 4일

■ 책임저자: 김 재 찬
서울특별시 동작구 흑석로 102
중앙대학교병원 안과
Tel: 02-6299-1665, Fax: 02-825-1666
E-mail: jck50ey@kornet.net

* 이 논문의 요지는 2010년 대한안과학회 제104회 학술대회에서 포스터로 발표되었음.



Figure 1. (Case 1) Anterior segment photograph of the left eye at initial visit. (A) Corneal ulcer with diffuse punctate erosion (arrow), corneal neovascularization and opacities were noted on the inferior area (arrow head). (B) Symblepharon formation on temporal side.

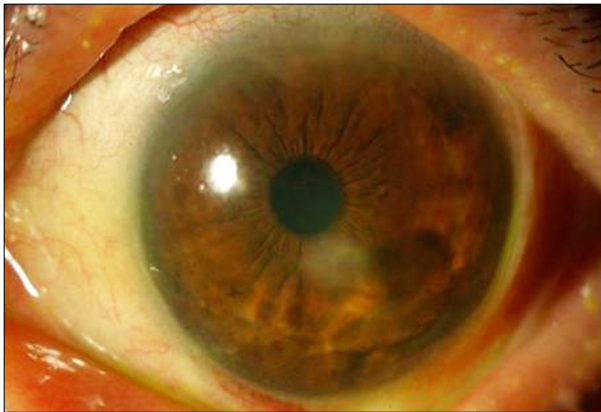


Figure 2. (Case 1) 1 week after amniotic membrane transplantation and symblepharon removal on left eye. Corneal ulcer and diffuse punctate erosion were improved.

tab, Yuhan medica, Korea) 1일 200 mg을 복용 중이었으며, 2년 전부터 고혈압을 진단받고 amlodipine besylate (Norvasc[®] tab, Pfizer Inc., Korea) 1일 5 mg을 복용 중이었다. 내원 당시 환자의 시력은 우안 0.5, 좌안 0.03이었고 교정시력은 우안 1.0, 좌안 0.06이었으며, 안압은 정상이었다. 세균등검사상 양안 각막의 점상 미란, 좌안 각막궤양과 하측 각막의 혼탁 및 신생혈관, 결막의 충혈과 이측 검구유착이 확인되었고(Fig. 1), 전방, 유리체, 안저검사에서는 특이소견을 보이지 않았다. 환자의 눈물막 파괴시간은 양안 모두 3초 이하였고, 점안마취를 하지 않은 쉬르머 검사상 우안 7 mm, 좌안 5 mm의 건성안 소견을 보였다. 양안 각막 미란, 건성안과 좌안 각막궤양, 각막혼탁과 검구유착 진단하 좌안 각막궤양에 대한 세균 배양검사 및 각막내 죽은 조직 제거술을 시행하고, 0.5% moxifloxacin (Vigamox[®], Alcon, USA), 0.3% ofloxacin ointment (Tarivid oint[®], Santen,

Japan), 0.1% sodium hyaluronate (Hyalain mini[®], Santen, Japan)를 사용한 점안 치료 및 정맥내 1 g ceftriaxone sodium (Ceftriaxone boryung inj[®], BoRyung Pharm, Korea) 주사 치료를 시행하였다. 치료 3일째 좌안 시력이 안전 수동으로 감소하고, 죽은 조직 제거술 시행부위의 각막 상피 회복이 지연되는 양상을 보여, 1주일 뒤 양안 양막이식술 및 좌안 검구유착 제거술을 시행하였다. 세균 배양검사상 결과는 음성이었다. 수술 후 1주일째 이식한 양막을 제거하였고, 환자의 좌안 통증은 호전 양상을 보였으며 시력은 우안 0.7, 좌안 0.04이었다. 세균등검사상 좌안 각막궤양의 침윤은 호전되었으나 좌안 각막의 얇아짐과 점상 미란은 지속되었다(Fig. 2). 수술 후 1개월 뒤 환자의 증상과 좌안 시력에는 변화가 없었으며, 세균등검사상 좌안 각막의 얇아짐이 지속되면서 데스메막류가 발생하였다(Fig. 3). 약물 치료의 효과가 작고 좌안 각막 천공의 가능성이 있어 무세포 무균각막(Sterile cornea[®], VisionGraft, USA)을 사용한 표층각막이식술을 계획하였으나, 환자의 수술적 치료 거부 의사에 따라 정기적 경과관찰이 이뤄지고 있다. 수술 후 6개월 뒤 40% 자가혈청안약과 0.1% sodium hyaluronate (Hyalain mini[®])만 사용 중이며, 환자의 증상과 좌안 시력에 변화가 없고 데스메막류도 더 이상 진행되지 않은 상태이다.

증례 2

평소 특이 병력이 없는 24세의 여자 환자가 좌안 시력저하 및 양안 통증과 이물감을 주소로 외래에 내원하였다. 환자는 양안의 심한 건성안, 실모양 각막염, 재발성 각막 미란 및 좌안의 전방 포도막염을 진단받고 타 병원에서 치료 중

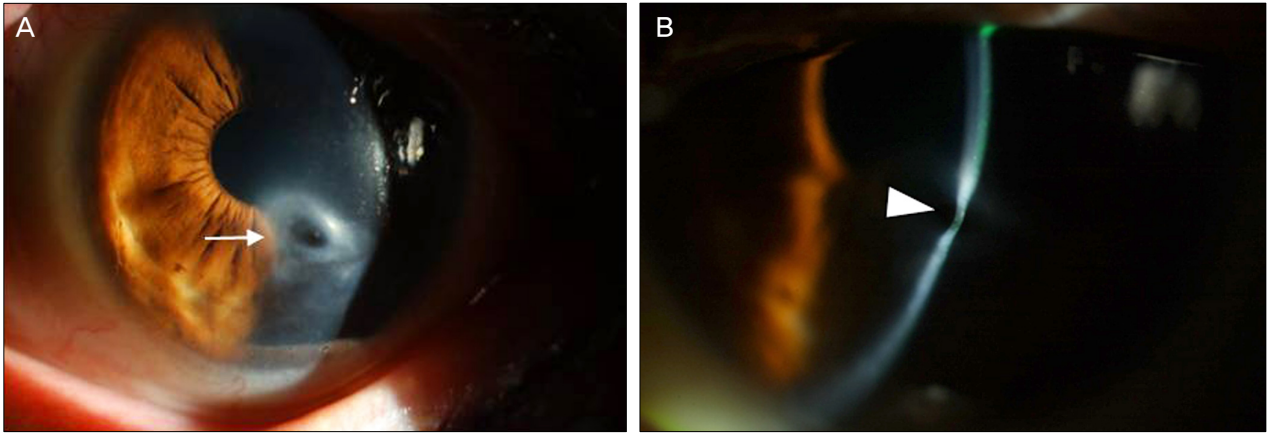


Figure 3. (Case 1) 1 month after amniotic membrane transplantation and symblepharon removal on left eye. (A) Central corneal thinning and opacity (arrow). (B) Descemetocoele formation on central cornea (arrow head).

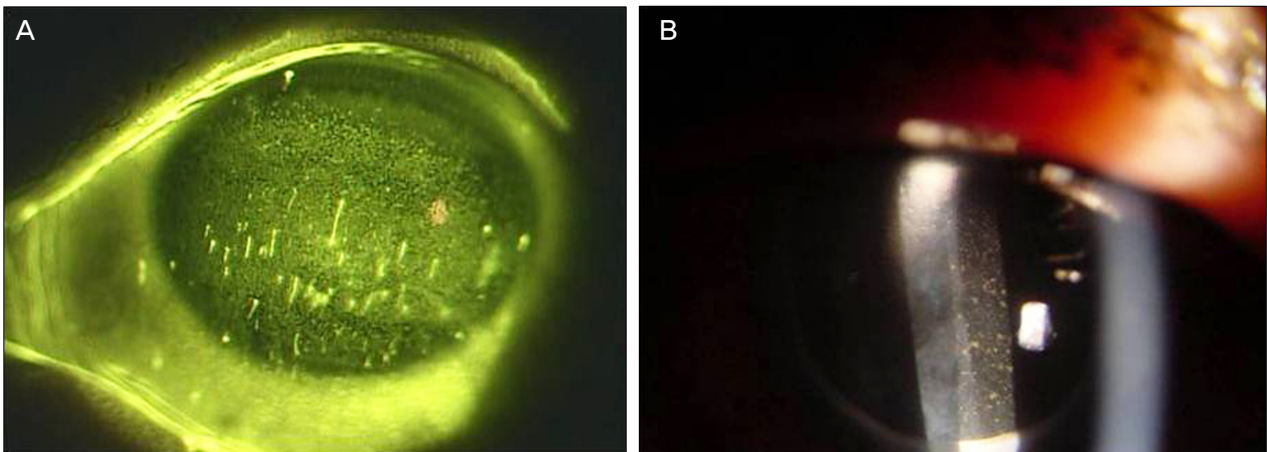


Figure 4. (Case 2) Anterior segment photograph of left eye at initial visit. (A) Filamentary keratitis and diffuse punctate corneal erosion. (B) Fine endothelial keratoprecipitates.

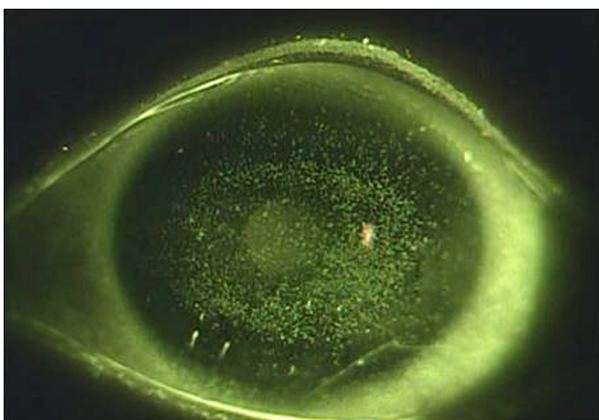


Figure 5. (Case 2) 1 month after treatment with therapeutic contact lens and topical medication on left eye. Filamentary keratitis and diffuse punctate corneal erosion partially improved.

이였으나 증상 및 검사소견상 호전이 없었다. 내원 당시 환자의 시력은 우안 1.0, 좌안 0.5였으며, 안압은 정상이었다.

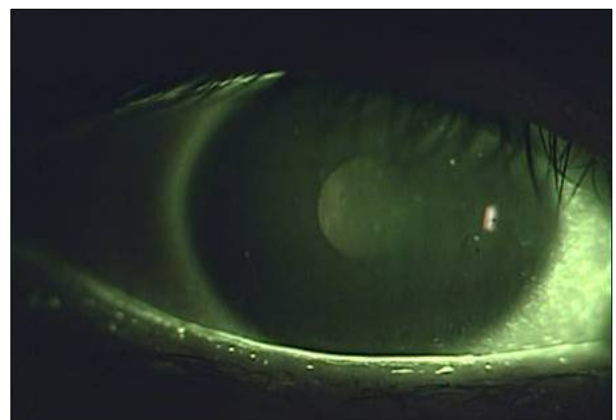


Figure 6. (Case 2) 1 month after diagnosis with systemic lupus erythematosus (SLE) and treatment with combined oral and topical medication on left eye. Filamentary keratitis and diffuse punctate corneal erosion improved significantly.

세극등검사상 양안 각막의 심한 실모양체와 점상 미란이 있었고, 좌안 각막 내피의 침착물과 전방내 염증세포가 관

찰되었다(Fig. 4). 유리체와 안저검사에서는 특이소견을 보이지 않았다. 양안의 실모양 각막염과 재발성 각막 미란, 좌안의 전방 포도막염 진단하 양안에 치료용 콘택트렌즈를 삽입하고, 0.5% levofloxacin (Cravit[®], Santen, Japan)과 0.02% fluorometholone (Flumetholone[®], Santen, Japan), 0.1% sodium hyaluronate (Hyalein mini[®], Santen, Japan)을 사용하면서 경과관찰하였다. 1개월 뒤 환자의 시력은 양안 1.0으로 회복되었고 양안 각막의 실모양체와 각막 미란도 일부 호전되었으나, 증상에는 변화가 없었다(Fig. 5). 이후 치료용 콘택트렌즈와 0.5% levofloxacin (Cravit[®])의 사용을 중단하고, 0.05% cyclosporine A (Restasis[®], Allergan Inc., Irvine, USA)과 0.1% sodium hyaluronate (Hyalein mini[®]) 점안액을 사용하면서 1개월 간격으로 경과관찰하였다. 치료 시작 6개월 뒤 양안 시력저하와 좌안 통증이 재발하였으며, 내원 당시 시력은 우안 0.4, 좌안 0.3이었고, 안압은 정상이었다. 세극등검사상 양안 각막 미란과 좌안 각막내 실모양체가 확인되었다. 양안에 치료용 콘택트렌즈를 삽입하고 0.5% levofloxacin (Cravit[®])과 0.02% fluorometholone (Flumetholone[®])을 사용한 치료를 시작하였다. 치료 후 2일째 좌안 시력이 0.04까지 감소하였으며, 세극등검사 소견에는 호전이 없었고, 3단계의 전방내 염증 세포가 관찰되었다. 이에 prednisolone 10 mg을 하루 2회 복용하면서 40% 자가혈청안약 치료를 시작하였다. 치료 후 7일째 우안 시력은 0.7, 좌안 시력은 0.4까지 회복되었으며, 좌안 전방내 염증이 호전되었으나 각막의 실모양체와 각막 미란은 지속되는 양상을 보였다. 치료 후 7일째 재발성 포도막염의 원인을 규명하기 위해 혈청학적 검사를 시행하였으며, 검사 결과 자가항핵항체와 항이중가닥DNA항체 양성 소견이 나타나 전신홍반루푸스 의심 하에 류마티스 내과에 협진을 의뢰하였다. 치료 후 14일째 류마티스 내과의 추가 검사 결과 루푸스로 진단되었고, 루푸스의 활성도를 반영하는 C3와 CH50 수치는 정상 범위였다. 점안 약물 외에 hydroxychloroquine sulfate (Yuma[®] tab, Yuhan medica, Korea) 200 mg, celecoxib (Celebrex[®] cab, Pfizer, USA) 200 mg, atorvastatin calcium (Lipinon[®] tab, Dong-A pharm, Korea) 10 mg을 하루 1회씩 복용하는 경구 약물 치료를 시작하였으며, 치료 후 1개월째 양안 시력이 1.0으로 호전되고 좌안 각막의 실모양체와 재발성 각막 미란이 유의하게 호전되는 양상을 보여 항생제 및 자가혈청안약 치료를 중단하고, 0.02% fluorometholone (Flumetholone[®]), 0.1% sodium hyaluronate (Hyalein mini[®])을 사용한 치료를 지속하였다. 경구 약물 치료 2개월 뒤 각막 이상의 우려 때문에 hydroxychloroquine sulfate (Yuma[®] tab) 200 mg를 중단하고, methylprednisolone (Methylon[®] tab, Kunwha

pharm, Korea) 4 mg을 하루 1회씩 복용하는 것으로 치료 방침을 변경하였다. 루푸스에 대한 경구 약물 치료 시작 후 6개월째 증상은 없는 상태이며, 시력은 우안 1.0, 좌안 0.8, 세극등검사상 좌안 각막의 가벼운 점상 미란 외에 특이 소견을 보이지 않고 있다(Fig. 6).

고 찰

루푸스 환자에서 발생하는 안과적 임상양상 중 망막병증과 같은 후안부 질환의 경우 혈관에 침착된 면역복합체 또는 루푸스와 연관된 고혈압이나 지질이상증에 의한 죽상경화, 그리고 혈관폐쇄성 망막병증에서 동반된 항인지질항체의 존재 등이 주된 발생 기전으로 지목되고 있다.¹⁵ 반면 전안부 질환의 경우 아직 명확한 병리 기전에 대해 확립된 것은 없는 상태이다.

본 증례에서 발생한 각막궤양, 데스메막류, 실모양 각막염과 재발성 각막 미란 등의 전안부 임상양상은 모두 건성각결막염의 진행 과정 중 발생할 수 있는 합병증으로, 이들 질환의 근본적인 원인으로 이차성 쇼그렌 증후군에 의한 수성 눈물층의 부족과 그에 따른 건성각결막염의 가능성을 생각해볼 수 있다.

이차성 쇼그렌 증후군과 그에 따른 건성각결막염 환자의 경우 눈물샘 내 정상 눈물샘의 조직이 T세포와 B세포의 침윤에 의해 대체된 양상을 보인다. 침윤된 샘조직의 소엽 중앙부에서는 이들 염증세포와 형질세포, 대식세포, 조직단핵구 등도 쉽게 발견된다. 즉, IL-1 β , IL-6, TNF- α 와 같은 염증성 사이토카인에 의한 신경분비 체계 차단 또는 눈물샘 내 무스카린 수용체에 대한 체내 항체의 직접 공격에 의해서 유발된 눈물샘의 파괴와 그에 따른 분비 저하 및 눈물의 삼투압 증가로 인해 눈물막의 불안정성이 유발되면서 건성각결막염으로 이환되는 것으로 생각할 수 있다.

각막궤양 및 데스메막류는 각막 천공의 전 단계로서, 감염, 외상, 수술, 안구 건조, 변성 등에 의해 유발될 수 있다. 각막궤양은 각막 상피 및 일부의 기질 파괴가 동반된 상태이고, 데스메막류는 각막 궤양이 진행되어 상피와 기질 전체가 파괴되면서 데스메막과 각막 내피만 남은 병변을 의미한다. 이 단계에서는 각막 천공의 가능성이 매우 높으며, 각막 상피화가 진행되지 않는 것으로 판단되면 즉각적인 치료를 시행해야 하는 응급 상황에 해당된다.¹⁶

실모양 각막염은 세극등 검사상 각막 표면에 매달린 길이 2 mm 이하의 실모양체로서 진단된다. 아직 발생 기전이 명확하지 않으나, 안구 건조가 계속되어 일부 각막상피세포가 말라서 떨어지면서 발생한 소수성의 구멍에 지질 및 점액이 결합하고, 이 점액으로 바닥세포가 자라 들어가서 실

모양체가 형성되는 것으로 추정된다. 이러한 과정은 수성 눈물층의 부족에 의한 건성안과 높은 연관성을 보이며, 그 외 상윤부 각결막염, 급성 바이러스성 각결막염, 재발성 각막 미란, 눈꺼풀척진증, 사시 등의 질환과 동반된다.¹⁷

재발성 각막 미란은 각막 상피세포층이 불완전하게 유착되거나 반복적으로 파손됨에 따라 일어난다. 이는 각막상피와 기질 사이의 결합을 유지시키는 바닥막 복합체의 기능이 저하되어 각막상피 표면의 불규칙성과 결손이 유발되기 때문이다. 안구 표면이 상피손상, 염증, 탈신경, 안구 건조, 표재성 기질 흉터 등으로 손상되면 상피유착은 상피분열, 이주의 실패 등과 더해져서 각막 상피의 지속적인 결손을 유발한다.

따라서 본 증례에서 발생한 합병증은 모두 안구 건조와 관련되어 발생된 것으로 추정할 수 있으며 루푸스 이환에 따른 이차성 쇼그렌 증후군과 병발한 건성각결막염이 주원인으로 생각된다. 또한 본 증례에서 발생한 합병증이 일반적인 건성각결막염의 치료에는 거의 반응하지 않았으며 양막막이식술이나 심부 표층 각막이식술과 같은 수술적 치료 또는 전신적 약물 치료가 병행되어야 호전되는 양상을 보였고, 시력 예후가 좋지 않을 수 있다는 점 또한 중요하다.

결론적으로 루푸스 환자에서 다양한 전안부 증상이 발생할 수 있으며, 이는 수성 눈물층의 부족에 기인한 이차성 쇼그렌 증후군의 양상이라고 볼 수 있다. 특히 건성각결막염에 의해 각막궤양, 데스메막류, 실모양 각막염, 재발성 각막 미란 등이 유발될 경우 비가역적인 시력저하를 가져올 수 있다. 또한 이러한 질환은 국소적인 치료에 잘 반응하지 않고 재발 가능성이 높아 반드시 전신적인 치료가 동반되어야 치료 효과를 기대할 수 있다. 따라서 난치성 안과 질환에서는 항상 전신적인 기저 질환의 가능성을 염두에 두어야 하며, 급속한 비가역적 시력저하를 유발할 수 있음을 환자에게 미리 설명하고 적절한 치료 방침을 결정해야 할 것이다.

참고문헌

1) Wallace DJ, Hahn B. Dubois' Lupus Erythematosus, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007;65-86.

- 2) Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In: Fauci AS, Braunwald E, Hauser S, et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. New York: McGraw-Hill, 2008; v. 2. chap. 313.
- 3) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25:1271-7.
- 4) Sivaraj RR, Durrani OM, Denniston AK, et al. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2007;46:1757-62.
- 5) Jensen JL, Bergem HO, Gilboe IM, et al. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. J Oral Pathol Med 1999;28:317-22.
- 6) Read RW. Clinical mini-review: systemic lupus erythematosus and the eye. Ocul Immunol Inflamm 2004;12:87-99.
- 7) Kim IT, Chang SD. Papilledema and cerebral venous thrombosis in a patient with systemic lupus erythematosus. J Korean Ophthalmol Soc 1999;40:2015-9.
- 8) Hwang HS, Kim DH. Transient myopia with severe chemosis associated with systemic lupus erythematosus. J Korean Ophthalmol Soc 2007;48:1445-8.
- 9) Im CY, Kim SS, Kim HK. Bilateral optic neuritis as first manifestation of systemic lupus erythematosus. Korean J Ophthalmol 2002;16:52-8.
- 10) Shin SY, Lee JM. A case of multiple cranial nerve palsies as the initial ophthalmic presentation of antiphospholipid syndrome. Korean J Ophthalmol 2006;20:76-8.
- 11) Oh PC, Kim GH, Jin CH, Baek HJ. A case of systemic lupus erythematosus associated with neuromyelitis optica (Devic's Syndrome). J Korean Rheum Assoc 2007;14:263-7.
- 12) Yun KA, Kim JG. A case of orbital myositis secondary to systemic lupus erythematosus. J Korean Rheum Assoc 2006;13:171-6.
- 13) Kim IT, Na SC, Lee KJ. Vascular occlusions associated with antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. J Korean Ophthalmol Soc 2000;41:427-32.
- 14) Park DH, Chung SK, Koo HM. A case of optic neuritis and central retinal vein occlusion associated with systemic lupus erythematosus. J Korean Ophthalmol Soc 1994;35:116-21.
- 15) Jung NH, Kim SY. A case of severe retinal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus. J Korean Ophthalmol Soc 1993;34:1287-92.
- 16) Duke-Elder S, Leigh AG. System of Ophthalmology: Diseases of the Outer Eye. Part 2. Vol. 8. St Louis: Mosby, 1965.
- 17) Tanioka H, Yokoi N, Komuro A, et al. Investigation of the corneal filament in filamentary keratitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:3696-702.

=ABSTRACT=

Two Clinical Manifestations of Anterior Segment Associated with Systemic Lupus Erythematosus

Sung Wook Wee, MD, Jae Chan Kim, MD, PhD

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

Purpose: To report the clinical course and results of two cases of anterior segment manifestations associated with systemic lupus erythematosus (SLE).

Case summary: The first case was a 63-year-old female patient who was diagnosed with corneal ulcer and symblepharon on her left eye and dry eye in both eyes. Although the patient was treated with topical antibiotics, autologous serum and artificial tears, amniotic membrane transplantation and symblepharon removal were subsequently required. At 1 month after medical and surgical treatment, the corneal ulcer improved, but a descemetocoele was formed because of persistent corneal thinning. The second case was a 24-year-old female patient diagnosed with filamentary keratitis and recurrent corneal erosion in both eyes and uveitis in her left eye. After treatment with therapeutic contact lenses, topical antibiotics and steroids, her symptoms were slightly improved. After 6 months of treatment, filamentary keratitis and corneal erosion recurred to being intractable. The patient received systemic evaluation and was diagnosed with SLE. After a combined therapy of oral and topical treatments, filamentary keratitis and recurrent corneal erosion improved significantly.

Conclusions: Clinical manifestations of anterior segment associated with SLE rarely respond to topical treatment and are apt to recur easily; therefore, systemic treatment should be applied for better prognosis. Thus, the therapeutic strategy in intractable ocular diseases should be designed with consideration of accompanying systemic diseases.

J Korean Ophthalmol Soc 2012;53(7):1035-1040

Key Words: Descemetocoele, Filamentary keratitis, Keratoconjunctivitis sicca, Recurrent corneal erosion, Systemic lupus erythematosus

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: 82-2-6299-1665, Fax: 82-2-825-1666, E-mail: jck50ey@kornet.net