

신경매독과 연관되어 발생한 안매독의 임상 양상

Clinical Manifestations of Ocular Syphilis Combined with Neurosyphilis

조용운¹ · 김체론¹ · 한용섭^{1,2} · 정인영^{1,2} · 박종문^{1,2}

Yong Wun Cho, MD¹, Che Ron Kim, MD¹, Yong Seop Han, MD, PhD^{1,2}, In Young Chung, MD, PhD^{1,2},
Jong Moon Park, MD, PhD^{1,2}

경상대학교 의학전문대학원 안과학교실¹, 경상대학교 건강과학연구원²

Department of Ophthalmology, Gyeongsang National University School of Medicine¹, Jinju, Korea
Gyeongsang Institute of Health Science, Gyeongsang National University², Jinju, Korea

Purpose: To report the manifestation of ocular syphilis combined with neurosyphilis in patients who present with uveitis clinically and are diagnosed initially by an ophthalmologist.

Methods: This study is a retrospective, clinical investigation of seven male patients with ocular syphilis from a single tertiary center between 2009 and 2012.

Results: The average age of the patients at onset was 44.4 years (range, 33-71 years). Posterior segment involvement was found in all patients. Two patients had papillitis. In serologic testing, all patients had positive responses to Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), fluorescent treponemal antibody-absorption test (FTA-ABS) and Treponema pallidum hemagglutination (TPHA). In fluorescein angiography (FAG), retinal vascular and disc leakage was the most common finding. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis was performed for six patients and demonstrated positive CSF FTA-ABS and CSF TPHA tests in all patients. CSF VDRL was reactive in 2 patients (33.3%).

Conclusions: All patients with ocular syphilis were diagnosed with neurosyphilis based on the analysis of CSF with FTA-ABS and TPHA. Ophthalmologists play an important role in the early diagnosis and treatment of syphilis.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(4):602-607

Key Words: CSF analysis, Neurosyphilis, Ocular syphilis

후천성 매독은 1920년대에 안감염(ocular inflammation)의 관련된 가장 흔한 원인이었으나 페니실린의 출현과 함께 그 발병률은 감소하였다. 그러나 최근 들어 매독의 감염은 증가 추세를 보이고 있다.¹⁻⁶ 후천성 매독에서 안구의 침범은 흔하지 않다. 안구 침범은 다양한 임상 형태로 발현되는데 포도막염이 가장 흔한 안구의 증상이다. 또한 매독에 의

한 포도막염은 전형적으로 매독의 2기 혹은 3기 동안에 나타난다.⁴ 임상 양상만으로 안매독을 진단하기는 어려우며 이로 인해 비특이적 안구 감염이 발생했을 때 형광트레포네마항체흡수시험과 트레포네마 팔리둠혈구응집반응, 트레포네마 팔리둠 입자 응집 검사(TP-PA), 항체 검사 등의 트레포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*)에 관한 혈청학적 검사가 반드시 행해져야 한다. 만약 앞의 검사에서 반응성의 결과가 나온다면 치료여부에 관계 없이 과거의 어떤 시점에 트레포네마에 의한 감염증이 있었음을 의미한다. VDRL 검사와 급속 혈장 리아진(RPR) 검사, 카디오리핀 항체검사는 비트레포네마 검사로서 트레포네마 감염에만 특징적이지 않다. 이 검사들은 치료 후에는 비반응성의 결과로 전환되므로 치료받지 않은 매독의 더 신뢰할 수 있는 검사들이

■ Received: 2013. 6. 8. ■ Revised: 2013. 10. 9.

■ Accepted: 2014. 2. 20.

■ Address reprint requests to **Jong Moon Park, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Gyeongsang National
University Hospital, #79 Gangnam-ro, Jinju 660-702, Korea
Tel: 82-55-750-8167, Fax: 82-55-758-4158
E-mail: parkjm@gnu.ac.kr

© 2014 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

다. 이번 연구에서 저자들은 매독의 초기 임상증상으로 안매독의 양상을 보인 환자들의 임상양상과 치료를 통해 안매독의 중요성 및 초기 매독 진단에의 중요성을 다시 한 번 일깨우고자 한다. 환자들은 형광안저혈관조영술과 혈청과 뇌척수액의 검사를 통해 안매독과 신경매독을 진단하였다.

대상과 방법

본 연구는 1975년 헬싱키 선언에 따라서 행해졌으며 경상대학교병원의 임상시험심사위원회의 승인 아래 행해졌다. 2009년 8월부터 2012년 6월까지 경상대학교 병원에 내원하여 안매독으로 진단된 환자들의 의무기록을 검토하였다. 모든 환자들은 첫 방문시와 마지막 방문 시의 최고 교정 시력, 세극등 현미경검사, 안저 검사를 포함한 안과적 검진

을 실시하였다. 혈청학적 검사는 VDRL 검사, 형광트레포네마항체흡수시험, 트레포네마 팔리둠혈구응집반응을 실시하였다. 형광안저혈관조영술과 뇌척수액의 VDRL 검사, 형광트레포네마항체흡수시험, 트레포네마 팔리둠혈구응집반응, 세포 수, 포도당 및 단백질 검사를 실시하였으며 모든 환자들은 인간면역결핍바이러스 선별검사를 실시하였다.

결 과

7명의 남자 환자들이 안매독으로 진단되었다. 환자들의 평균 나이는 44.4세였으며(범위 33-71) 평균 추적 검사 기간은 13.7개월이었다(범위 1-36).

모든 환자들이 첫 내원 당시에 시력 저하를 호소하였다. 전안부의 포도막염은 한 명의 환자에서만 발견되었으며 후

Table 1. Demographics, clinical findings of ocular syphilis

Patient	Age/ Sex	Presenting VA (OD; OS)	Anterior segment	Posterior segment	FAG	Response (as of last follow-up)	Follow-up (from start of Tx)	Final VA (OD; OS)
1	40/M	10/200 20/20	Iridocyclitis, KP, OD	Vitreous opacity, snow ball, salt pepper like app., Hyperemic disc, OD	OD) Diffuse leakage, Disc leakage (optic neuritis), late phase macular diffuse edema	Diffuse retinal Degeneration	3 years	20/20 20/20
2	42/M	20/32 20/200	Clear, OU	Vitreous opacity, ME, OS: Subfoveal exudation, exudative elevation, OS	OD) Multifocal leaking in RPE, macular edema, disc leakage OS) Macular pooling of dye, peripheral PRE active leakage	Resolution vitreous opacity, Decreased macular exudation, OS	1 year	20/20 20/20
3	71/M	20/100 20/20	Clear, OU	ERM, OD; PED, OS: RPE degeneration, OU	OU) window defect OD) Epiretinal membrane, vascular leakage	ERM, OD: PED, OS	1 year	20/40 20/20
4	40/M	20/40 20/50	Clear, OU	Temporal branch perivascular sheathing, venous bleeding, retinal Hx., RPE degeneration, snow ball, OU : Peripheral vascular occlusion (retinal vasculitis), OD	OD) vascular leakage OS) vascular leakage, branch vein occlusion	Temporal branch perivascular sheathing, retinal hemorrhage, OS	9 months	20/32 20/32
5	33/M	20/125 20/20	Clear, OU	Disc swelling, disc hyperemia marginal blurring, OU; exudation macular, vasculitis, OS (Post optic neuritis steroid Medication state, OS)	OU) disc leakage, venous tortuosity, OD) vascular leakage OS) vascular leakage, macular edema	Disc swelling, disc hyperemia marginal blurring, OD	1 year	20/40 20/20
6	36/M	20/200 20/20	Clear, OU	Vitritis, vasculitis, macular hypopigmentation, OD	OD) vascular leakage, disc leakage	Resolution vitritis and vasculitis, OD	4 months	20/32 20/20
7	49/M	20/200 20/40	Clear, OU	RPE degeneration, macular degeneration, OD	OD) vascular leakage OS) vascular leakage, disc leakage	Remain	4 months	20/32 20/20

FAG = fluorescein angiography; Tx = treatment; KP = keratic precipitate; ERM = epiretinal membrane; PED = pigment epithelium detachment; RPE = retinal pigment epithelium.

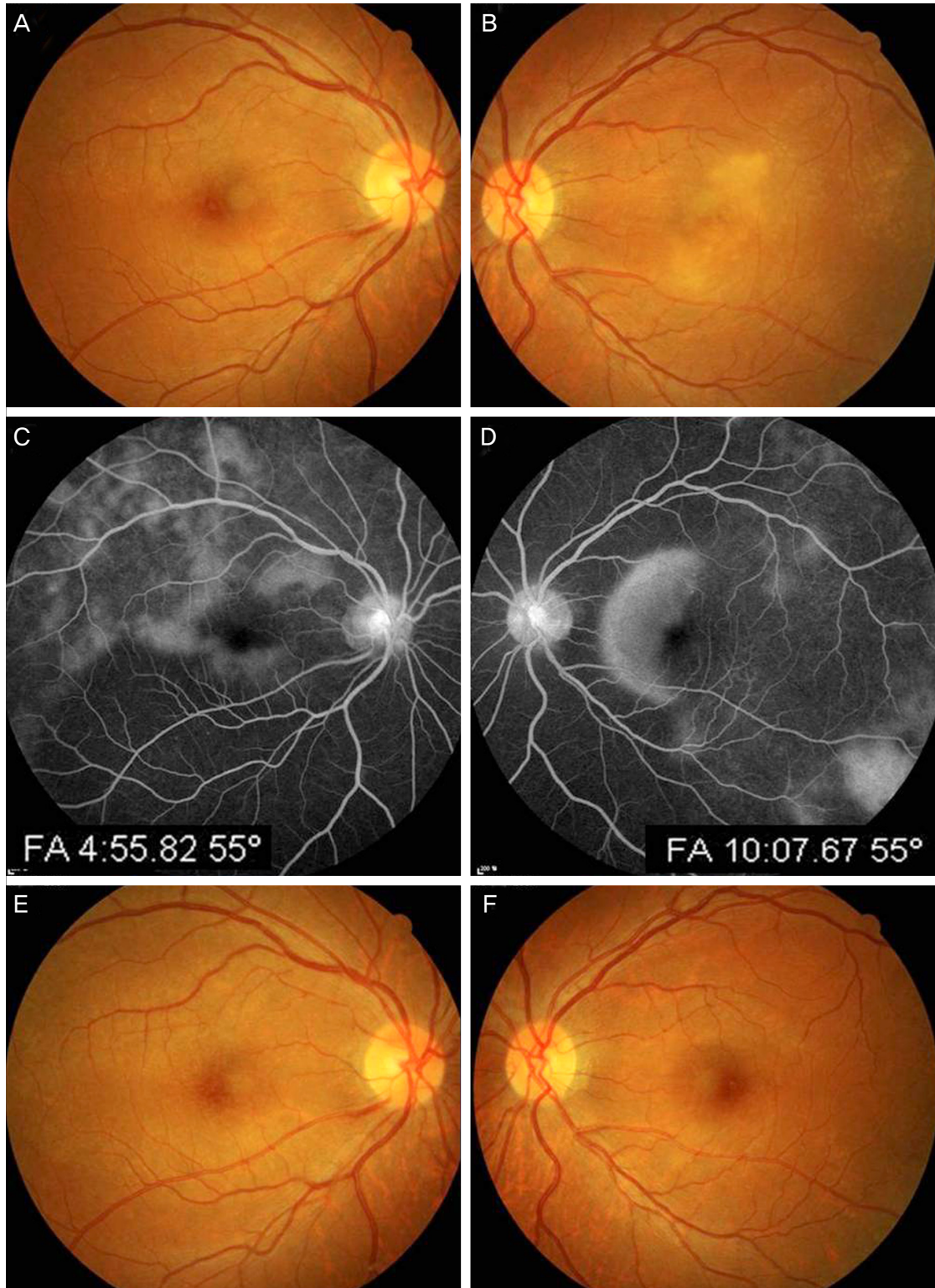


Figure 1. Photographs of Patient 2. (A) A right eye fundus photograph, at the first visit, shows normal retinal appearance. (B) A left eye fundus photograph, at the first visit, shows subfoveal exudation and macular edema. (C) A right eye fluorescein angiograph at the mid-phase shows perivascular and multiple RPE leakage at the superotemporal quadrant. (D) A left eye fluorescein angiograph at the mid-phase shows macular pooling of dye and peripheral PRE active leakage. (E) A right eye fundus photograph, at the last visit, shows normal retinal appearance. (F) A left eye fundus photograph, at the last visit, shows subfoveal exudation and macular edema resolved.

Table 2. Cerebrospinal fluid (CSF) findings

Patients	Age/Sex	WBC count (0-5 cells/mm ³)	Glucose (> 50 mg/dL)	Protein (20-40 mg/dL)	CSF		
					FTA-ABS	TPHA	VDRL
1	40/M	32	61	46	Reactive	Reactive	Reactive
2	42/M	7	88	39	Reactive	Reactive	Non-Reactive
3	71/M	UC	UC	UC	UC	UC	UC
4	40/M	23	55	32	Reactive	Reactive	Non-Reactive
5	33/M	7	57	39	Reactive	Reactive	Non-Reactive
6	36/M	7	62	53	Reactive	Reactive	Non-Reactive
7	49/M	4	127	81	Reactive	Reactive	Reactive

WBC = white blood cell; FTA-ABS = fluorescent treponemal antibody absorption test; TPHA = treponema pallidum hem-agglutination test; VDRL = venereal disease research laboratory test; UC = unchecked.

안부의 포도막염은 모든 환자들에게서 관찰되었다. 유리체의 혼탁도와 유리체염이 3명의 환자(3안)에서 관찰되었다. 망막혈관염은 3명의 환자(4안)에서 관찰되었다. 두 명의 환자(3안)는 유두염의 소견을 보였다. 모든 환자들에게서 형광안저혈관조영술을 실시하였으며, 가장 흔한 소견은 5명의 환자(8안)에서 관찰된 망막 혈관 누출이었다. 또한 유두의 누출소견이 5명의 환자(7안)에서 보였다. 망막분지정맥 폐쇄가 한 명의 환자에서 관찰되었다(Table 1, Fig. 1).

혈청 검사에서 모든 환자들은 VDRL 검사, 형광트레포네마항체흡수시험, 트레포네마 팔리둠혈구응집반응에서 양성 소견을 보였다. 그러나 모든 환자들은 인간면역결핍 바이러스 검사에서는 음성이었다. 6명의 환자에서 뇌척수액 검사를 실시하였으며 뇌척수액의 형광트레포네마항체 흡수시험, 트레포네마 팔리둠혈구응집반응은 6명 모두에서 반응성 결과를 보였다. 뇌척수액의 VDRL 검사는 6명 중 2명의 환자(33.3%)에서만 반응성 결과를 보였다. 뇌척수액의 림프구 증가증이 다섯 명의 환자에서, 단백질의 증가가 3명의 환자에서 관찰되었다(Table 2).

모든 환자들은 페니실린 G 정맥 주사(하루 24 million units을 2주간 주사)로 치료하였다. 7명 환자 모두에서 시력의 호전(20/40 이상)이 관찰되었다.

고 찰

매독은 성전파성 질환으로 스피로헤타 중의 하나인 트레포네마 팔리둠 균에 의해 유발된다.¹⁻⁶ 매독 감염은 4단계로 나뉘는데(1기, 2기, 잠복기, 3기) 안구의 감염은 어느 단계에서나 가능하지만 주로 2기나 잠복기에 흔하다. 안구의 침범은 여러 형태로 나타날 수 있는데 예를 들어 사이질각막염에서 전안부와 후안부 포도막염, 시신경염, 망막염, 장액성 망막 박리 등으로 다양하게 나타난다.⁷⁻⁹ 국내에서는 신경매독과 동반되어 양안 동공근경직증,¹⁰ 섬모체망막동맥폐쇄¹¹의 증례가 보고된 바 있다. 매독의 안과적 임상 증

상을 깨닫지 못하거나 진단과 치료가 지연되는 경우에는 회복 불가능한 시력 손상으로 발전할 수도 있다. Barile and Flynn¹²의 보고에 따르면, 71%의 매독성 포도막염 환자들이 전안부의 포도막염을 가지며 여기에 더하여 13%는 범포도막염을 나타낸다고 하였다. Amaratunge et al¹³에 따르면 55.2%가 후안부의 포도막염을, 25.2%가 범포도막염을, 19.6%가 전안부의 포도막염의 증상을 가진다고 보고하였다. 본 연구에서는 85.7%가 후안부 포도막염, 14.3%가 범포도막염의 증상을 보였다. 다른 여러 보고들과 비교하여 본 연구의 저자들은 71.4%가 시신경을 침범한다는 것을 알 수 있었다. 그러나 Browning¹⁴는 후안부 포도막염 환자를 대상으로한 그의 연구에서 오직 13%만이 유두 부종 소견을 보였다고 하였으며, Yang et al¹⁵의 연구에서는 42%만이 시신경의 침범을 보였다.

Yang et al¹⁵은 17명의 매독성 포도막염 환자에서 형광안저혈관조영술을 실시하였다. 가장 흔한소견은 망막 혈관의 누출과 반점 모양의 창문비침(mottling window defect)이었다. 그 외에 흔한 소견으로는 유두의 누출, 망막 혈관의 염색, 비관류지역의 충만 결손, 유두부 신생혈관의 누출 등이었다. 본 연구에서는 망막 혈관 누출과 유두 누출이 가장 흔한 소견이었다. 모든 환자들은 시신경의 침범과 주변 혈관의 누출 소견을 보였다. 6명 환자의 경우 시신경염으로 오진하여 고용량 스테로이드 치료를 행하기도 하였다. 그러나 그의 임상 소견은 향상되지 않았고 혈청 검사를 통해 매독 양성임을 알 수 있었다. 형광안저혈관조영술에서 혈관 및 유두의 누출 소견을 알 수 있었으며 저자들은 매독성 후안부 포도막염의 진단에 상기 검사가 유용할 것으로 생각된다.

신경매독의 진단은 아직 표준화된 기준이 없는 상태이다. 진단은 여러 혈청 검사와 뇌척수액 검사의 세포 및 단백질 소견, 뇌척수액의 매독 관련 검사를 병합하여 행해진다. 뇌척수액의 VDRL검사는 신경매독의 진단에 특이도는 높지만 민감도는 낮은 검사이다. 몇몇 활성 신경매독에서

는 비반응성 결과가 나오기도 한다.¹⁶ 이전의 연구들에 따르면 뇌척수액 VDRL 검사가 양성인 경우는 11%에서 75%까지 다양하였다.¹⁷⁻¹⁹ 그러나 Marra et al²⁰에 따르면 뇌척수액의 형광트레포네마항체흡수시험, 트레포네마 팔리둡혈구응집반응을 같이 사용하는 경우 신경 매독의 진단에 있어 민감도는 100%였다. 본 연구에서 뇌척수액의 VDRL 검사는 33.3%에서만 양성이었으나 뇌척수액의 형광트레포네마항체흡수시험, 트레포네마 팔리둡혈구응집반응은 100% 양성이었다. 따라서 뇌척수액의 VDRL 검사뿐만 아니라 형광트레포네마항체흡수시험, 트레포네마 팔리둡혈구응집반응을 행하는 것이 신경 매독의 진단에는 필수적이다.

본 연구에서 준임상적인 혈관염과 유두염은 안저검사보다 형광혈관조영술에서 더 흔하게 관찰되었다. 또한 모든 환자들이 뇌척수액의 VDRL 검사에서 양성인 것은 아니었다. 따라서 형광안저혈관조영술과 뇌척수액의 검사를 같이 사용하는 것이 후안부 포도막염을 가진 환자들의 신경매독의 진단에 도움을 줄 것으로 생각된다.

안구의 매독 증상은 매독의 초기 증상일 수도 있으며 여러가지 안구의 감염 소견으로 발현이 가능하다. 따라서 안과 의사들은 비특이적 포도막염이 발생한 경우 매독의 가능성도 의심해 보는 것이 중요하다. 형광안저혈관조영술과 뇌척수액의 형광트레포네마항체흡수시험 및 트레포네마 팔리둡혈구응집반응을 실시하는 것이 신경 매독과 함께 발생한 안매독을 진단하는 데 도움을 줄 것이다.

REFERENCES

- 1) Herida M, Michel A, Goulet V, et al. Epidemiology of sexually transmitted infections in France. *Med Mal Infect* 2005;35:281-9.
- 2) Parc CE, Chahed S, Patel SV, Salmon-Ceron D. Manifestations and treatment of ocular syphilis during an epidemic in France. *Sex Transm Dis* 2007;34:553-6.
- 3) Doris JP, Saha K, Jones NP, Sukthankar A. Ocular syphilis: the new epidemic. *Eye (Lond)* 2006;20:703-5.
- 4) Aldave AJ, King JA, Cunningham ET Jr. Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:433-41.
- 5) Brown DL, Frank JE. Diagnosis and management of syphilis. *Am Fam Physician* 2003;68:283-90.
- 6) Chao JR, Khurana RN, Fawzi AA, et al. Syphilis: reemergence of an old adversary. *Ophthalmology* 2006;113:2074-9.
- 7) Piñón-Mosquera R, Jiménez-Benito J, Olea-Cascón J. Syphilitic bilateral panuveitis: a case report. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009;84:101-4.
- 8) Anshu A, Cheng CL, Chee SP. Syphilitic uveitis: an Asian perspective. *Br J Ophthalmol* 2008;92:594-7.
- 9) Pan SW, Yusof NS, Hitam HW, et al. Syphilitic uveitis: report of 3 cases. *Int J Ophthalmol* 2010;3:361-4.
- 10) Kim HB, Kwon OW, Chun GH. Bilateral tonic pupil in syphilis. *J Korean Ophthalmol Soc* 1983;24:877-81.
- 11) Lee YH, Nam K, Kim JY. Cilioretinal artery occlusion as the first clinical manifestation of ocular syphilis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:1254-8.
- 12) Barile GR, Flynn TE. Syphilis exposure in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1997;104:1605-9.
- 13) Amaratunge BC, Camuglia JE, Hall AJ. Syphilitic uveitis: a review of clinical manifestations and treatment outcomes of syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-positive and negative patients. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38:68-74.
- 14) Browning DJ. Posterior segment manifestations of active ocular syphilis, their response to a neurosyphilis regimen of penicillin therapy, and the influence of human immunodeficiency virus status on response. *Ophthalmology* 2000;107:2015-23.
- 15) Yang P, Zhang N, Li F, et al. Ocular manifestations of syphilitic uveitis in Chinese patients. *Retina* 2013;32:1906-14.
- 16) Centers for Disease Control. 1989 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989;38:1-43.
- 17) Tran TH, Cassoux N, Bodaghi B, et al. Syphilitic uveitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:863-9.
- 18) Fonollosa A, Giral J, Pelegrin L, et al. Ocular syphilis-back again: understanding recent increases in the incidence of ocular syphilitic disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:207-12.
- 19) Li SY, Birnbaum AD, Tessler HH, Goldstein DA. Posterior syphilitic uveitis: clinical characteristics, co-infection with HIV, response to treatment. *Jpn J Ophthalmol* 2011;55:486-94.
- 20) Marra CM, Critchlow CW, Hook EW 3rd, et al. Cerebrospinal fluid treponemal antibodies in untreated early syphilis. *Arch Neurol* 1995;52:68-72.

= 국문초록 =

신경매독과 연관되어 발생한 안매독의 임상 양상

목적: 포도막염의 임상 양상으로 발현되어 안과 의사에 의해 처음 진단된 신경매독과 연관되어 발생한 안매독의 발생을 보고하고자 한다.

대상과 방법: 2009년에서 2012년 사이에 삼차 의료 기관에서 발생한 안매독 환자 7명에 관한 후향적 연구이다.

결과: 환자들의 평균 연령은 44.4세(범위 33-71)였다. 모든 환자에서 후안부의 침범이 발견되었으며, 두 명은 유두염도 동반하였다. 혈청 검사에서 모든 환자들은 VDRL검사(Venereal Disease Research Laboratory), 형광트레포네마항체흡수시험(FTA-ABS), 트레포네마 팔리둡혈구응집반응(TPHA)에서 양성 소견을 보였다. 형광 안저검사에서는 망막 혈관과 유두의 누출 소견이 가장 흔한 소견이었다. 6명의 환자에서 뇌척수액 검사가 행해졌으며, 모두 뇌척수액 형광트레포네마항체흡수시험과 트레포네마 팔리둡혈구응집반응에서 양성 소견을 보였다. 뇌척수액의 VDRL검사는 두 명의 환자(33.3%)에서만 양성 소견이었다.

결론: 모든 안매독 환자는 뇌척수액의 형광트레포네마항체흡수시험과 트레포네마 팔리둡혈구응집반응에 의해 신경매독으로 진단되었다. 따라서 이 연구를 통해 안과 의사가 매독의 조기 진단과 치료에 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있다.

〈대한안과학회지 2014;55(4):602-607〉
