

360도 동종각막윤부 이식술 2예

A Two Case of 360 Degree Keratolimbal Allograft

김홍규 · 조경진

Hong Kyu Kim, MD, Kyung Jin Cho, MD, PhD

단국대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Dankook University Medical College, Cheonan, Korea

Purpose: To report the clinical outcomes of 360-degree keratolimbal allograft in 2 patients.

Case summary: An 83-year-old female who had uncontrolled Mooren's ulcer invading 360 degrees of the limbus with corneal opacity received a 360-degree keratolimbal allograft (KLAL). Another 63-year-old female who had central corneal opacity and corneal neovascularization due to severe limbal cell deficiency with chemical injury received a 360-degree KLAL. During the average 17.5 months of follow-up, both eyes were tectonically maintained without severe graft rejection.

Conclusions: A 360-degree KLAL may be an effective tectonic procedure for corneal opacity caused by limbal stem cell deficiency. Herein, we report 2 cases of successfully performed 360-degree KLAL with a literature review.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(3):432-437

Key Words: Chemical injury, Keratolimbal allograft, Limbal stem cell deficiency, Mooren's ulcer

윤부 줄기세포 결핍은 각막화상 등에 의한 손상이나 무 홍채증과 같은 윤부세포 분화이상에서 발생한다. 윤부 줄기세포 결핍에서는 결막상피가 각막으로 자라게 되어 반복 되는 상피손상과 각막의 신생혈관화, 시력손상을 초래하는 각막반흔을 남기게 된다. 이와 같은 윤부줄기세포결핍 시 사용되는 주된 수술적 방법이 각막윤부세포이식술이다. 각막윤부세포이식술 중에서 동종각막윤부 이식술은 기증안구의 각막윤부조직을 이용하여 각막윤부세포를 이식하는 것으로 Tsai and Tseng¹에 의해 우수성이 처음 보고되었다.

국내에서는 Son and Tchah²에 의해서 화학화상을 입은 환자에서 360도 동종각막윤부이식술을 시행한 것이 보고되었으나 각막혼탁의 호전이 없어 이후 전층각막이식술을 시행하였고, Lee et al³에 의해 무렌각막궤양환자에서 자가귀구슬 연골막과 360도 동종각막윤부이식술을 시행하였다는 보고가 있으나 이 역시 각막혼탁이 발생하여 전층각막이식술을 시행하였다. 이와 같이 360도 각막윤부이식술만으로 각막상피세포가 성공적으로 재생되고, 각막상태가 안정적으로 유지되었다는 국내 보고가 없기에, 저자는 화학화상에 의해 윤부줄기세포결핍이 발생하여 중심부 각막혼탁이 발생한 환자와 각막윤부를 침범한 무렌각막궤양으로 각막혼탁이 발생한 환자에서 동종각막윤부이식술만을 시행한 후 정상적으로 각막상피가 재생되어 시력이 개선되었고, 평균 17.5개월 동안 안정적인 안구상태를 보여준 2예에 대하여 국내최초로 보고하고자 한다.

■ Received: 2014. 7. 21. ■ Revised: 2014. 11. 30.

■ Accepted: 2015. 2. 4.

■ Address reprint requests to **Kyung Jin Cho, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Dankook University Hospital,
#201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 330-715, Korea
Tel: 82-41-550-6377, Fax: 82-41-561-0137
E-mail: perfectcure@hanmail.net

* This study was presented as an e-poster at the 112th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2014.

© 2015 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.

증례보고

증례1

2003년에 본원에서 양안 무렌각막궤양 진단하에 점안제와 복용약을 처방받았던 여자환자로, 이후 본원 추적관찰이 소실되었는데, 이후 타 병원에서 치료를 받았으나 무렌각막궤양의 완화와 악화가 반복되다가 회복되지 않고 심해지면서 좌안 시력저하를 보여 본원 의뢰되었다. 내원 당시 좌안 나안시력 안전수동이었고 교정되지 않았으며, 안압은 리바운드 안압계로 11 mmHg 측정되었다. 전안부 검사상 각막 주변부에 360도에 걸쳐 얇아진 소견 관찰되었고, 좌안 각막 전체적으로 혼탁된 소견 관찰되었다(Fig. 1A). 경과관찰 도중 좌안 상비측 부위에 각막천공발생하여 응급수술을 하기로 하였고, 무렌각막궤양이 360도 각막윤부를 침범하여 각막윤부소실과 각막혼탁소견을 보였다고 판단했기에

360도에 걸쳐 동종각막윤부 이식술을 시행하기로 하였다. 수술은 전신마취로 진행되었으며, 환자의 결막을 360도 절개한 후 후전시켰고 궤양부위로부터 얇아진 부위를 정리하였다. 각막이식으로 사용되고 보관되어 있던 링 모양의 윤부를 포함한 공여각막을 절반으로 자른 후, 환자의 얇아진 부위에 크기와 모양, 두께를 맞추어 정리하였으며, 10-0 나일론을 사용하여 각막-각막 봉합과 공막-공막 봉합을 시행하였다. 이후 나머지 절반의 각막윤부를 같은 방식으로 이식하여 360도에 걸쳐 각막윤부이식술을 마쳤다. 수술 후 1주일간 스테로이드안약(1% Prednisolon acetate, Pred forte®, Allergan, USA)과 항생제안약(Moxifloxacin 0.5%, Vigamox®, Alcon, USA)을 하루 6회 사용하였고, 경구 스테로이드 제제(Prednisolone 30 mg)와 면역억제제(cyclosporine 600 mg)를 복용하였으며, 이후 증상에 따라 용량을 조절하였다. 이식 후 6개월째 하측부위로 각막 얇아짐 소견 관찰되었으나(Fig. 1C), 이후

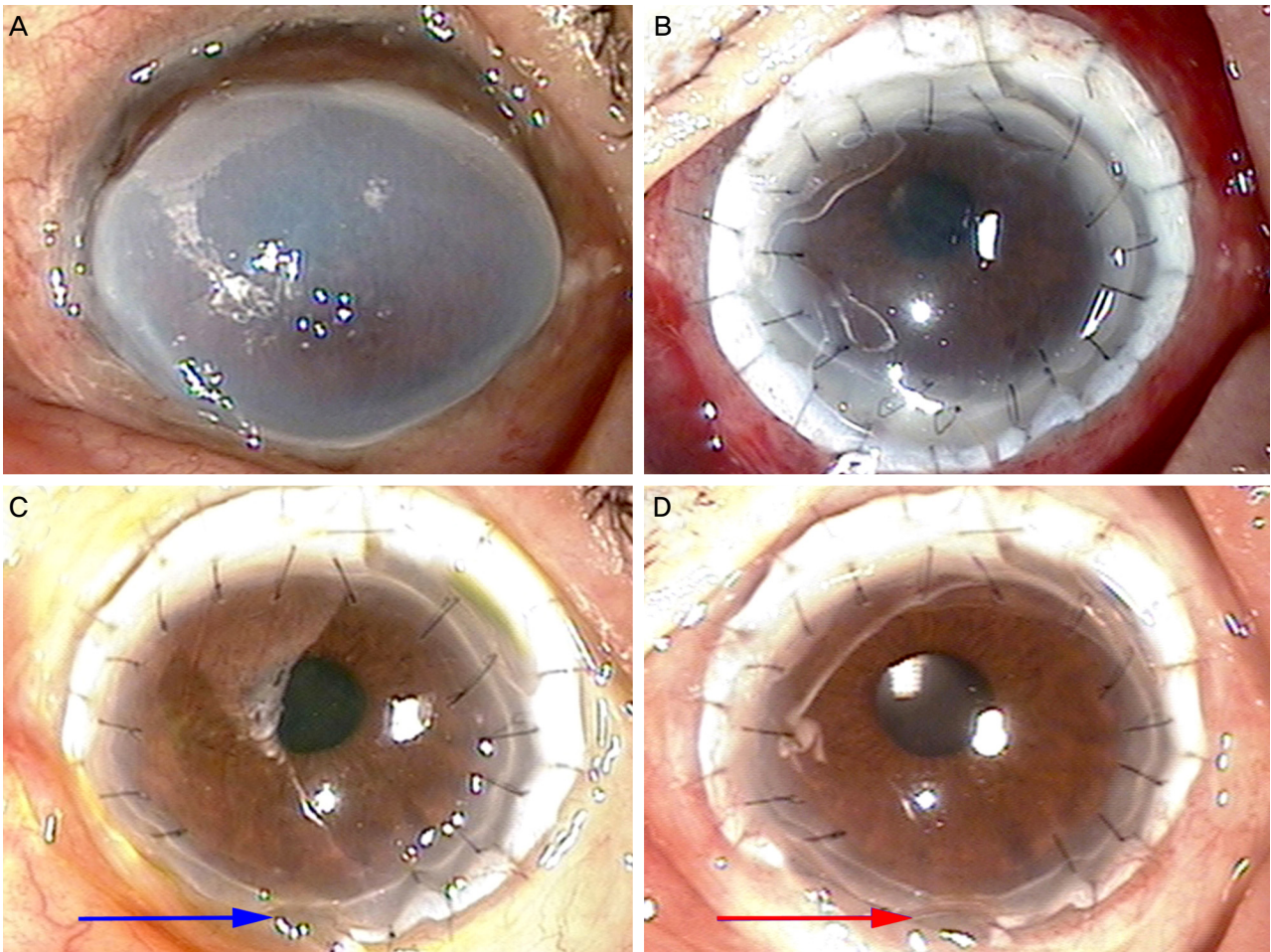


Figure 1. Slit lamp photograph shows a 83-year-old female with Mooren's ulceration. (A) Peripheral corneal ulceration involving 360-degree limbus with accompanying corneal opacity was noted. (B) 1 day after surgery, well adapted keratolimbal allograft was noted. (C, D) 6 months after surgery, there was no signs of graft failure and corneal transparency was maintained. 19 months after surgery, inferior corneal thinning (blue arrow) occurred at 6 months after surgery but remained stable (red arrow). Visual improvement from hand-motion to 0.3 (best corrected visual acuity) was noted.

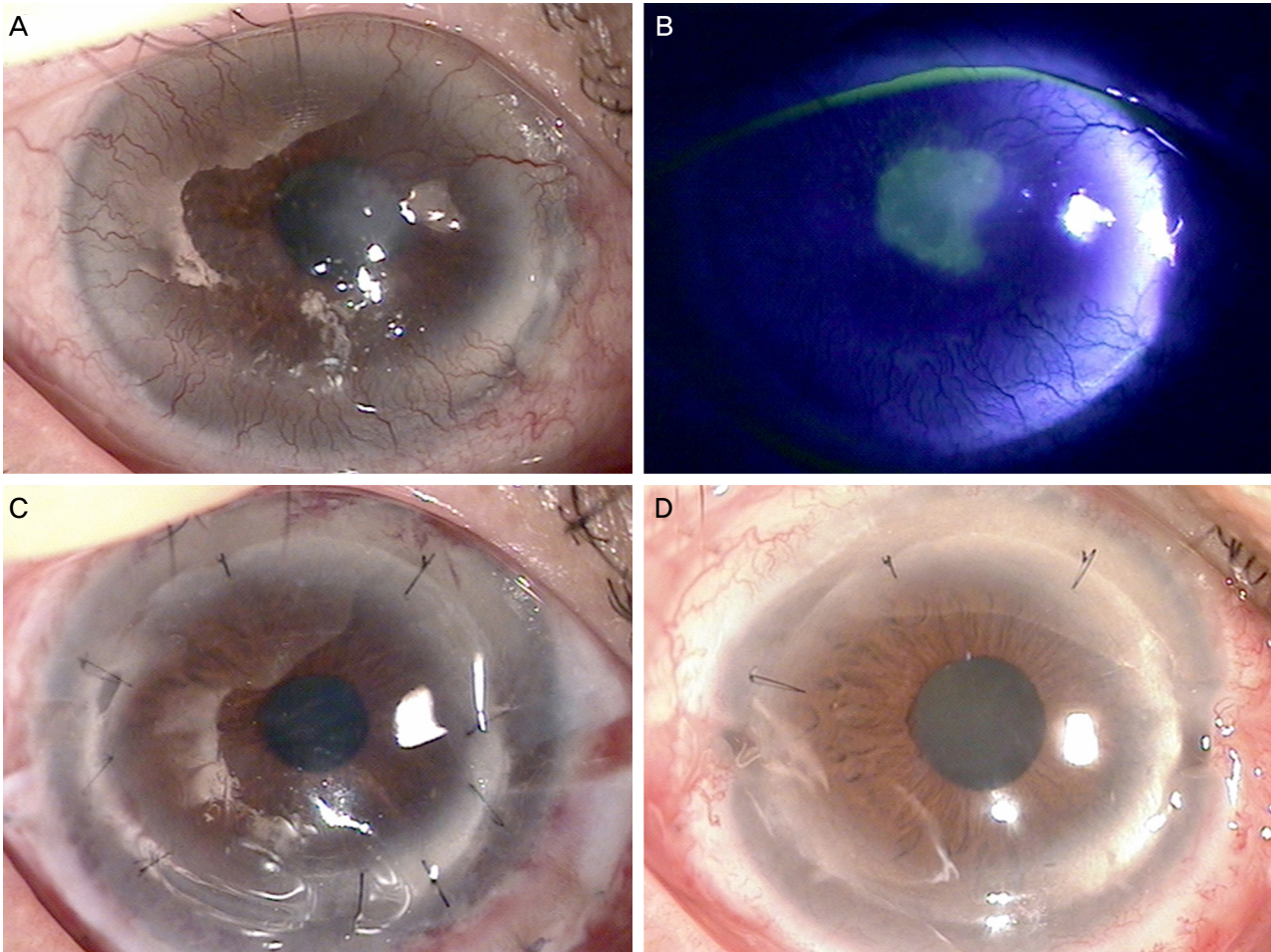


Figure 2. Slit lamp photograph shows a 63-year-old female who has severe limbal cell deficiency after chemical burn injury of the cornea. (A, B) Peripheral corneal neovascularization involving 360-degree and central corneal epithelial defects and opacity were noted. (C) 1 day after surgery, well adapted keratolimbal allograft was noted. (D) 10 months after surgery, there was no sign of graft failure and corneal transparency was maintained. Visual improvement from 0.02 to 0.6 (best corrected visual acuity) was noted.

22개월에 걸쳐 각막천공 재발 없이 천공 부위와 윤부 결핍 부위의 이식상태는 잘 유지되었고, 각막상피의 정상적인 재생으로 인한 각막의 투명함 역시 잘 유지되어 안정적인 안구표면상태를 보여주었다. 마지막 경과관찰 시 최대교정 시력 0.3 (한천석 시력표)으로 측정되었다.

증례2

20년 전에 우안 화학화상으로 손상받은 이후 호전과 악화가 반복되면서 점점 심해지는 안구통증을 주사로 본원 내원한 여자환자로, 내원 당시 나안시력 0.02로 교정되지 않았고, 안압은 리바운드 안압계로 8 mmHg 측정되었다. 전안부 검사상 각막 주변부로 3시 방향을 제외한 11시각에 걸쳐 각막윤부소실과 각막신생혈관, 각막의 결막화소견 관찰되었으며, 중심부에 각막상피결손과 각막혼탁소견 관찰되었다(Fig. 2A, B). 수술은 전신마취로 진행되었으며, 환자의 결막을 후전시킨 후 각막주변부에 8.0 mm 마른 공여각

막천공기(Katena Products Inc., Denville, New Jersey, USA)를 이용하여 각막 1/3두께로 절개를 가한 후에 그곳으로부터 윤부를 포함하여 일정한 폭으로 제거하였다. 수입각막을 이용하여 링 모양의 각막윤부를 포함하는 절편을 만든 후에 반으로 잘라 180도 절편 두께를 만들었고(Fig. 3C), 절편의 상부 1/3을 남기고 하부 2/3부위를 제거하여 두께를 1/3 정도로 만들었다(Fig. 3B). 이후 모양에 맞추어 절편을 안구에 올려놓은 후 10-0 나일론을 이용하여 각막-각막 봉합과 공막-공막 봉합을 시행하였다(Fig. 3A, C). 수술 후 1주일간 스테로이드안약(1% prednisolone acetate)과 항생제안약(moxifloxacin 0.5%)을 하루 4회 사용하고 경구 스테로이드 제제(Prednisolone 30 mg)와 면역억제제(cyclosporine 200 mg)를 복용하였고, 이후 증상에 따라 용량을 조절하였다. 10개월의 경과관찰 동안 이식거부반응소견은 보이지 않았으며, 각막상피의 정상적인 재생으로 인한 각막의 투명함과 안정적인 안구표면상태를 보여주었고, 당시 최대교정시력은 0.6으로 측정되었다.

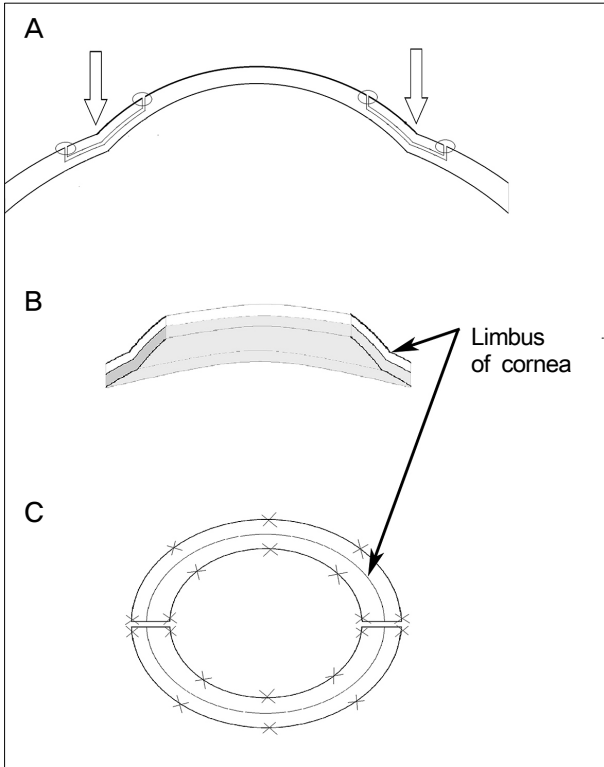


Figure 3. Schematic diagram of keratolimbal allograft procedure. Donor's keratolimbal allograft lenticules are provided from 2 cadaver corneoscleral rims with the central cornea removed by trephination (C). Posterior part (2/3 thickness) of keratolimbal allograft lenticules (grey area) are removed (B). Conjunctival peritomy for 360 degrees and tenectomy is performed and the conjunctival recession is performed on the recipient. Abnormal corneal epithelium and abnormal recipient keratolimbal area (anterior 1/3 thickness) are removed. Keratolimbal lenticules (blank arrow) are secured to the recipient limbus using 10-0 nylon interrupted sutures (A, C). After applying therapeutic lens to the cornea, operation is done.

이식 후 12개월에 환자의 요청으로 백내장수술을 시행하였으며, 이식 후 13개월째 시행한 최대교정시력은 0.7로 측정되었다.

고 찰

지난 수십년간 각막윤부줄기세포의 중요성과 기능이상 에 의한 발현양상이 충분히 연구되었고, 줄기세포 생리에 대한 획기적 발견으로 줄기세포질환에 대해 다양한 수술이 개발되었다. 면역억제제의 발전과 더불어 이러한 수술은 과거 실명을 일으키는 안구표면질환에 있어서 치료가 가능케 하였으며 심한 안구표면장애를 가진 환자에게 희망을 주고 있다.⁴ 윤부이식술의 목표는 손상된 윤부조직이식을

통한 정상적인 각막상피 재생과 안구표면의 안정화를 가져 오는 것으로 윤부의 줄기세포만을 이식할 수 있는 방법이 없기 때문에 윤부를 포함한 각막이나 결막 조직을 같이 이식하는 것이 필요하다. 안구표면질환에서 시행되는 윤부이식술에는 자가결막윤부이식술(conjunctival limbal autograft, CLAU), 동종혈연결막윤부이식술(living related conjunctival limbal allograft, lr-CLAL), 동종각막윤부이식술(keratolimbal allograft, KLAL) 등이 있다.⁵

자가결막윤부이식술(CLAU)은 Thoft⁶에 의해서 처음 기술된 것으로 단안의 손상이 있는 환자에서 건강한 눈의 결막조직을 매개체로 이용하여 윤부조직을 손상받은 눈에 이식하는 방법이다. 동종이식술과 비교해서 면역억제제가 필요없다는 장점이 있으나 윤부이식술이 필요한 대부분의 질병이 양안을 침범하기에 사용이 제한된다. 그렇기에 단안에서 부분적으로 침범된 윤부줄기세포결핍증에 한하여 사용된다. 동종혈연결막윤부이식술(lr-CLAL)은 환자와 혈연관계에 있는 기증자의 건강한 눈에서 결막조직을 매개체로 이용하여 윤부조직을 손상받은 눈에 이식하는 방법으로, 양안을 침범된 윤부줄기세포결핍증 환자에게서는 자가결막윤부이식술(CLAU)을 사용할 수 없기에 이용된다. 자가이식이 아니기에 이식거부반응이 발생할 수 있지만, 혈연관계의 조직을 이용하기에 어느 정도의 면역조직적합성을 제공하는 장점이 있다.⁷ 동종각막윤부이식술(KLAL)에 비해서 동종혈연결막윤부이식술(lr-CLAL)은 결막조직을 같이 이식하기에 윤부줄기세포결핍증과 결막손실이 동반된 환자에게 도움이 되지만, 이식되는 조직의 양이 적기에 윤부를 광범위하게 침범한 윤부줄기세포결핍증환자에게는 적합하지 않다.

동종각막윤부이식술(KLAL)은 장기기증자의 각막주변부를 매개체로 이용하여 윤부줄기세포를 이식하는 방법이다.^{8,9} 1984년 Thoft¹⁰는 동종각막상피성형술(Keratoepithelioplasty, KEP)이라는 명칭으로 동종이식술을 보고하였고, 1990년 Turgeon et al¹¹이 동종각막상피성형술(KEP)을 수정하여 동종각막윤부이식술(KLAL)이라는 명칭으로 처음으로 보고하였다. 동종각막윤부이식술은 자가결막윤부이식술(CLAU)이나 동종혈연결막윤부이식술(lr-CLAL)에 비해서 광범위하게 손상받은 안구에 많은 각막윤부조직을 이식할 수 있다는 장점이 있다. Tsubota et al¹²은 윤부줄기세포 이식을 위해 각공막 테두리를 이용한 수술에서 좋은 결과를 보고하였으며, 국내에서 1997년 Son and Tchah²에 의해서 화학화상을 입은 환자에서 시행한 360도 동종각막윤부이식술이 처음 보고되었다. 동종각막윤부이식술은 단안을 광범위하게 침범하거나 양안에 윤부줄기세포결핍이 발생하였을 경우에도 시행할 수 있는 치료이나, 각막윤부는 혈관이 풍부

하고 항원제시세포가 많아서 각막윤부이식술 시행 후 이식 거부반응이 각막이식수술에 비해 더 많이 발생한다. Yoon and Tchah¹³는 각막윤부이식술 후 시행한 추적관찰연구에서 결과가 좋지 않았음을 보고하면서, 고위험군 환자에게 각막윤부이식술을 시행할 때 적절한 양의 사이클로스포린을 충분한 기간 동안 투여하여 면역억제를 시키고 동시에 환자에게 거부 반응에 대한 교육을 더욱 강화하여 환자의 순응도를 높여야 함을 강조하였다. 상기 증례에서는 각막윤부이식술 시행 후 이식거부반응을 피하기 위해서 수술 후 초기에 안약제제(1% prednisolone acetate)와 경구제제(cyclosporine 200 mg or 600 mg/day, prednisolone 30 mg/day)를 사용하여 면역을 조절하였고, 이후 증상에 따라 용량을 조절하였다. Kaçmaz et al¹⁴에 의하면 안구표면질환에서 사이클로스포린을 복용한 373명의 환자중에 오직 13%만이 부작용으로 복용을 중단하였는데, 가장 흔한 부작용이 약물에 의한 신독성과 고혈압이었다. 상기 증례에서도 이러한 합병증 발생을 염두에 두고 경과관찰기간 도중 혈압을 정기적으로 측정하였고, 혈액요소질소, 크레아틴 수치를 확인하였으며, 필요에 따라 혈중 사이클로스포린 농도를 측정하였으나, 상기 부작용을 의심할 만한 소견은 발견되지 않았다.

동종각막윤부이식술 후 치료경과에 대해서 Kim et al¹⁵은 수술 후 5년 성공률을 73%로 보고하였다. 국내에서는 Yoon and Tchah¹³의 연구에서 동종각막윤부이식술을 시행하였지만 이식거부반응 등으로 인한 실패율이 비교적 높았는데, 이는 대부분의 환자에서 각막윤부이식술 전에 1회 이상의 안과수술을 받았거나 전층각막이식술과 병합수술을 시행한 반면, 본 연구에서는 360도 동종각막윤부이식술 이전에 또는 동시에 다른 수술을 시행하지 않았었고, 수술 직후부터 적극적으로 면역억제제인 경구용 스테로이드와 사이클로스포린을 사용하였기 때문으로 여겨진다.

Ilari and Daya¹⁶는 평균 60개월(15-96)의 경과관찰기간 동안 33안에서의 동종각막윤부이식술 후 장기결과에 대해 보고하였는데, 초기이식실패를 보인 8안을 제외한 25안 중 18안에서 거부반응을 보였으며 그 기간은 평균 17.5개월(1-47)이라고 하였다. 그렇기에 본 연구에서 시행한 평균 17.5개월의 경과관찰을 가지고 장기경과관찰이라 표현하기에는 제약이 있으며, 추후 다른 증례와 함께 360도 동종각막윤부이식술의 장기수술결과에 대해 검토할 필요성이 있다. 본 증례에서는 기증각막에서 각막이식수술을 위해 각막이식편을 만들고 남은 조직을 이용하여 각막윤부이식편을 만들어 사용하기도 하였는데, 우리나라와 같이 장기기

증자가 부족한 현실에서 하나의 기증안구로 각막이식과 동종각막윤부이식술을 동시에 시행할 수 있다면 더 많은 환자가 그 혜택을 받을 것이라 생각한다. 하지만 이와 같은 경우 장기이식에 관한 법적인 문제 및 감염 가능성에 대한 논란이 있을 수 있어, 이에 대해서는 추후 논의가 필요할 것이라 생각한다.

REFERENCES

- 1) Tsai RJ, Tseng SC. Human allograft limbal transplantation for corneal surface reconstruction. *Cornea* 1994;13:389-400.
- 2) Son MG, Tchah HW. Combined surgery of the penetrating keratoplasty and the limbal cell transplantation. *J Korean Ophthalmol Soc* 1997;38:1112-20.
- 3) Lee DI, Kim KW, Kim JC. A case of autologous tragal perichondrium graft in a patient with Mooren's ulcer. *J Korean Ophthalmol Soc* 2014;55:437-42.
- 4) Holland EJ, Schwartz GS, Daya SM, Djalilian A. Surgical techniques for ocular surface reconstruction. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*, 3rd ed. Elsevier, 2011; v. 2. chap. 155:1728-44.
- 5) Holland EJ, Schwartz GS. The evolution of epithelial transplantation for severe ocular surface disease and a proposed classification system. *Cornea* 1996;15:549-56.
- 6) Thoft RA. Conjunctival transplantation. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:1425-7.
- 7) Kwitko S, Marinho D, Barcaro S, et al. Allograft conjunctival transplantation for bilateral ocular surface disorders. *Ophthalmology* 1995;102:1020-5.
- 8) Tseng SC. Concept and application of limbal stem cells. *Eye (Lond)* 1989;3 (Pt 2):141-57.
- 9) Holland EJ. Epithelial transplantation for the management of severe ocular surface disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996;94: 677-743.
- 10) Thoft RA. Keratoepithelioplasty. *Am J Ophthalmol* 1984;97:1-6.
- 11) Turgeon PW, Nauheim RC, Roat MI, et al. Indications for keratoepithelioplasty. *Arch Ophthalmol* 1990;108:233-6.
- 12) Tsubota K, Toda I, Saito H, et al. Reconstruction of the corneal epithelium by limbal allograft transplantation for severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 1995;102:1486-96.
- 13) Yoon JT, Tchah HW. The surgical outcomes of limbal transplantation - long term follow up study. *J Korean Ophthalmol Soc* 1999;40:1793-803.
- 14) Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2010;117:576-84.
- 15) Kim JY, Djalilian AR, Schwartz GS, Holland EJ. Ocular surface reconstruction: limbal stem cell transplantation. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16:67-77.
- 16) Ilari L, Daya SM. Long-term outcomes of keratolimbal allograft for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2002;109:1278-84.

= 국문초록 =

360도 동종각막윤부 이식술 2예

목적: 360도에 걸쳐 시행한 동종각막윤부 이식술 2예의 임상경과를 보고하고자 한다.

증례요약: 9년 전부터 발생한 조절되지 않는 무렌각막궤양이 심해져 360도에 걸쳐 각막윤부를 침범하여, 각막의 얇아진 소견과 각막 혼탁소견이 보이는 83세 여자환자와 화학화상 후에 발생한 심한 윤부결핍으로 각막신생혈관과 중심부 각막혼탁 소견이 보이는 63세 여자환자에서 360도 동종각막윤부 이식술을 시행하였다. 평균 17.5개월의 경과관찰 동안 두 환자에서 심한 거부반응은 발생하지 않았고, 정상적인 각막상피가 재생되어 시력이 개선되었으며 안정적인 안구표면상태를 보여주었다.

결론: 360도 동종각막윤부 이식술은 윤부조직 손상으로 인한 난치성 안구표면 질환에서 효과적인 안구표면 재건술로 이용될 수 있다.
〈대한안과학회지 2015;56(3):432-437〉
