

유두절제술과 양막이식을 이용한 난치성 봄철각결막염의 치료 1예

A Case of Intractable Vernal Keratoconjunctivitis Treated by Papillectomy and Amniotic Membrane Transplantation

송희준 · 권진영 · 한지상 · 양지호 · 권지원

Hee Jun Song, MD, Jin Young Kwon, MD, Ji Sang Han, MD, Ji Ho Yang, MD, Ji Won Kwon, MD, PhD

서남대학교 의과대학 명지병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Myongji Hospital, Seonam University College of Medicine, Goyang, Korea

Purpose: To report a successful case of intractable vernal keratoconjunctivitis treated by papillectomy and amniotic membrane transplantation.

Case summary: A 20-year-old female patient presented with repeated vernal keratoconjunctivitis in both eyes since the age of 14. Despite medical therapy, she developed severe itching, burning and foreign body sensations, and limbal nodules with multiple giant papillae of the upper tarsal plate. Surgical resection of the giant papillae and amniotic membrane transplantation in her left eye was performed. One month later, the same procedure was performed in her right eye. The patient's symptoms then improved. Neither recurrence nor serious complication were observed during the 6 months follow up period after surgery.

Conclusions: In intractable vernal keratoconjunctivitis, papillectomy with amniotic membrane transplantation may potentially be a good treatment option for better clinical outcome and low recurrence rates.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(8):986-992

Keywords: Amniotic membrane transplantation, Papillectomy, Vernal keratoconjunctivitis

봄철 각결막염은 눈꺼풀 판과 안구결막을 포함하여 안구 표면에 발생하는 알레르기성 염증을 일으키는 질환으로, 대개 만성적이고 양측성으로 오며 계절에 따른 호전과 악화를 반복하는 특징이 있다. 전형적인 증상으로는 가려움, 작열감, 눈물흘림, 이물감과 눈부심 등이 있으며 임상소견은 각막과 결막의 침범에 따라 다양한 형태가 있고 그중에서도 상안검판에 발생하는 조약돌모양의 거대유두가 가장

특징적이다.¹ 이러한 거대유두는 점상상피미란이나 방패모양 궤양 등의 각막 합병증을 유발할 수 있다.

봄철 각결막염의 치료는 약물치료가 우선이며 항히스타민제, 비만세포 안정화제, 비스테로이드성항염증제, 스테로이드, 면역조절물질, 유사분열억제제, 면역억제제 등이 있다.¹ 그러나 일부 환자에서는 이러한 약물치료에도 불구하고 병변이 진행되거나 호전되지 않는 경우가 많다. 이러한 난치성 거대유두 봄철각결막염의 경우 거대유두의 수술적 절제를 고려해 볼 수 있다. 거대유두의 냉응고요법은 일시적으로 호전을 보일 수 있으나 반흔을 남겨 눈물층의 불안정성을 야기할 수 있으며,^{2,3} 단순절제는 높은 재발률이 단점이다.⁴ 더 좋은 결과를 위해 거대유두의 수술적 절제와 보조적인 방법을 동시에 시행할 수 있는데, 이에선 절제부위에 미토마이신 C 처리,⁴ 자가결막이식⁵이나 구강 점막의 이식^{6,7} 등이 있다. 하지만 이러한 수술법은 시간이 많이 소요되며 결막 구석

■ Received: 2017. 5. 11. ■ Revised: 2017. 6. 22.

■ Accepted: 2017. 7. 18.

■ Address reprint requests to **Ji Won Kwon, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Myongji Hospital, #55
Hwasu-ro 14beon-gil, Deogyang-gu, Goyang 10475, Korea
Tel: 82-31-810-6250, Fax: 82-31-810-0500
E-mail: eyeminerva@naver.com

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2017 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.

이 짧아지는 합병증이 있을 수 있다는 단점이 있다.⁸

양막은 태반의 가장 내막으로 항염작용과 흉터와 혈관생성을 억제하는 것으로 알려져 있다.⁹ 이러한 이유로 양막은 안구 표면이나 각막, 녹내장 수술 시 염증반응과 흉터생성을 완화시키기 위해 널리 사용되고 있다. 이에 저자들은 국내 문헌에 발표된 적이 없는, 약물치료에 반응하지 않는 거대유두 봄철각결막염에서 거대유두의 수술적 절제와 양막이식술을 통한 성공적인 치료 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

14세부터 시작된 양안의 봄철각결막염으로 본원 안과에서 약물치료로 경과관찰 도중 추적 소실된 여자 환자가 양안의 이물감과 불편감으로 20세 때 다시 내원하였다. 과거력으로 초등학생 때부터 아토피 피부염으로 피부과 통원치료를 받고 있었다. 내원 시 최대교정시력은 우안 0.9, 좌안 0.9였으며, 비접촉안압계를 통한 안압은 우안 14 mmHg, 좌안 13 mmHg였다. 안면 피부는 전반적으로 아토피성 피부 형태를 보였다. 세극등 현미경 검사상 양안에서 모두 경미한 결막충혈과 상안검판 결막에 거대유두와 함께 다량의 점액성의 분비물이 관찰되었다. 거대유두로 인한 상윤부의 종창소견 있었으나 각막궤양은 없었다(Fig. 1A, B, Fig. 2A, B). 전방은 깊고 전방축농이나 다른 염증소견은 관찰되지 않았다. 환자의 병력과 검사소견을 종합하여 봄철각결막염으로 인한 거대유두로 진단하였고 Olopatadine 0.1% (Patanol[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA) 하루 2회, Sodium Hyaluronate 0.18% (Hyalu mini eye drops 0.18%[®], Hanmi, Seoul, Korea) 하루에 5회 이상 점안하여 분비물을 씻어주도록 하였다. 스테로이드 점안제로 인한 안압 상승의 과거력이 있어 스테로이드 점안제 대신 면역 억제제인 tacrolimus (Protopic[®] 0.03%, Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan) 연고와 Lanolin (Duratears Ophthalmic Ointment[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA) 연고를 1:1 비율로 섞어 하루 2회 점안하도록 하였다. 한 달 뒤 상안검판 결막의 거대유두는 전 내원 시보다 크기가 증가하였으며 좌안 각막의 점상상피미란을 확인할 수 있었다(Fig. 1C, D, Fig. 2C, D). 약물치료를 지속하였으나 호전되지 않고 지속되는 거대유두로 인한 환자의 불편은 지속되었다. 이에 저자들은 더 이상 약물치료에 반응하지 않는 봄철각결막염의 거대유두에 대해 수술적인 방법을 고려하였다.

수술은 더 심한 좌안을 먼저 진행하였으며 한 수술자에 의해 수술현미경하에서 시술되었다. 0.5% proparacaine (Alcaine[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 이용한 점안마

취를 시행한 후, 2% lidocaine으로 윗쪽결막구석을 마취한 후 비후된 결막하 조직을 포함한 유두조직을 Vannas scissors를 이용하여 절제 및 생검을 하였다(Fig. 3A). 반흔형성을 막기 위해 전기소작은 시행하지 않았다. 실온에 미리 놓아 둔 동결 보존양막 제품(AmniSite-Cornea[®], Cryopreserved, Bioland Ltd., Cheonan, Korea)을 절제부위의 크기에 맞게 잘랐으며, 절제면 위에 상피면이 위쪽으로 향하도록 놓은 뒤(Fig. 3B) 조직 접착제(Tisseel[®], Baxter Healthcare Corporation, Glendale, CA, USA)를 이용하여 부착한 후(Fig. 3C) 10-0 nylon으로 연속 봉합하였다(Fig. 3D). 양막이식 후, 26-게이지 바늘을 이용하여 상안검판경계 1 mm 상부에 결막과 뿔러근 사이로 트리암시놀론(20 mg/0.4 mL)을 주입하였다. 수술 후 이식된 양막의 안정화를 위하여 1일간은 압박안대를 시행하였고, 수술 후 2일째부터 0.5% Levofloxacin (Cravit[®] Santen Pharm Co., Osaka, Japan) 점안제와 0.5% loteprednol etabonate (Lotemax[®], Bausch & Lomb, Tampa, FL, USA) 점안제를 하루 4회 점안하였고, tacrolimus (Protopic[®], 0.03%, Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan) 연고와 Lanolin (Duratears Ophthalmic Ointment[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA) 연고를 1:1 비율로 섞어 하루 2회 점안하였다. 수술 3일 후 경과관찰 시 최대교정시력 양안 모두 1.0이 되었으며 안압은 우안 21 mmHg, 좌안 20 mmHg였다. 세극등 현미경 검사 시 전안부에 특이소견은 없었다. 수술부위 양막 이식상태는 양호하였으며 절제면도 매끈하게 잘 유지되고 분비물, 이물감 등의 증상이 개선되었다. 병리조직 검사상 거대유두 조직은 두껍고 불규칙한 상피세포로 이루어져 있었으며, 림프형질세포와 호산구의 침윤을 보였다(Fig. 4A). 스테로이드 점안제로 인한 안압상승을 방지하기 위해 0.5% timolol maleate와 2% dorzolamide hydrochloride의 혼합약제(Cosopt[®], Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA)를 양안에 하루 2회 추가하여 점안하도록 하였다. 수술 10일 후 최대교정시력은 양안 모두 1.0, 안압은 좌안 15 mmHg, 우안 16 mmHg였다. 절제부위 부착한 양막은 용해되었고, 검결막 표면은 상피화되어 nylon suture는 제거하였다. 거대유두로 인한 상부 윤부 종창이 수술 전에 비해서 호전된 것을 확인할 수 있었다(Fig. 1E, F). Cravit[®]는 점안 중지, Lotemax[®]는 3회로, Cosopt[®]는 1회로 각각 점안횟수를 줄여 1개월까지 유지하였다. 좌안 수술 한 달 후 좌안과 동일한 방법으로 우안 수술을 시행하였으며 수술 후 처치 역시 동일하게 진행하였다. 우안 수술 10일 후 상안검판 결막은 깨끗하고 매끄러운 상태였으며 양막은 일부분이 남아있었다(Fig. 2E, F). 우안 수술 시 진행한 병리조직 검사 결과는 좌안의 경우와 동일하였다(Fig. 4B). 수술 한 달째인 좌안의 경우도 거대유두의 재발은 관찰되지 않았고, 상윤부의 증



Figure 1. Slit lamp photographs of the left eye. (A, B) At the initial presentation, there were superior limbal nodules and superior tarsal papillae. (C, D) Despite medical therapy, there was no improvement. (E, F) 10 days after surgery, there was no more superior tarsal papillae with smooth surface. (G, H) 2 months after surgery, there was no recurrence with smooth superior tarsal plate and improvement of superior limbal nodule.

상도 호전되었다. 좌안, 우안 각각 수술 후 3개월, 2개월째 양안 시력, 안압 모두 정상범주였으며 세극등 현미경 검사 상 양안 상안검판 결막은 거대유두의 재발 없이 깨끗하고 매끈한 상태였고, 각막 상윤부의 병변도 호전된 것을 확인할 수 있었다(Fig. 1G, H, Fig. 2G, H). 환자는 이전부터 있

었던 안구 불편감이 사라졌다고 수술결과에 매우 만족하였다. Tacrolimus 연고와 Lanolin 연고를 1:1 비율로 섞은 점안제만 하루 2회 점안하도록 하였고 나머지 점안제는 중단하였다. 수술 후 6개월이 지난 현재 환자는 재발이나 별다른 합병증 없이 경과관찰 중이다.



Figure 2. Slit lamp photographs of the right eye. (A, B) At the initial presentation, there were superior limbal nodules and superior tarsal papillae. (C, D) Despite medical therapy, there was no improvement. (E, F) 10 days after surgery, there was part of amniotic membrane on superior tarsal conjunctiva with relatively smooth surface. (G, H) 1 months after surgery, there was no recurrence with smooth superior tarsal plate and improvement of superior limbus.

고 찰

봄철 각결막염의 치료로는 항히스타민제, 비스테로이드성 소염제, 비만세포안정화제, 스테로이드, 면역억제제 등

의 약물치료가 우선이지만 이러한 적극적인 약물치료에도 불구하고 악화되는 경우가 많다. 따라서 이러한 경우에는 약물치료 이외의 스테로이드 주입술이나 수술적 치료를 고려할 수 있다.

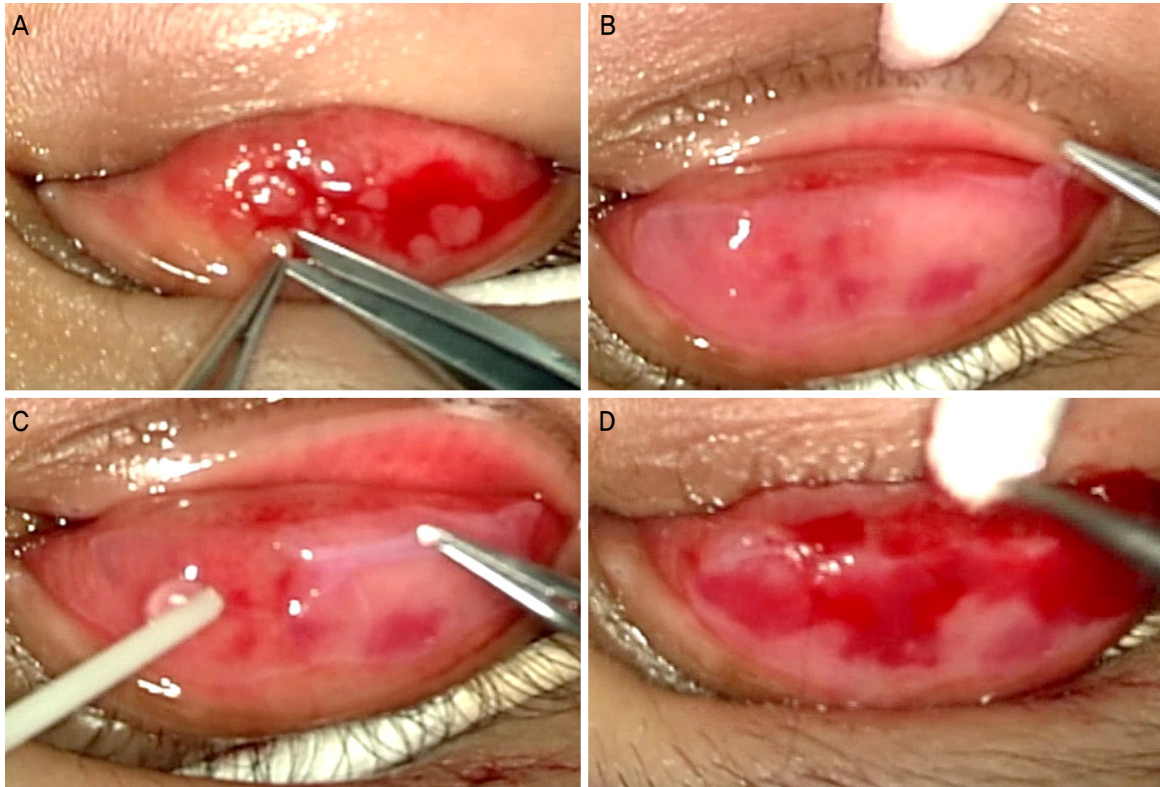


Figure 3. Surgical procedures of papillectomy with amniotic membrane transplantation. The giant papillae of upper tarsal plate was resected with vannas scissors (A). Amniotic membrane was placed, with epithelial side up, to cover the defect (B) and then attached by fibrin glue (C) and sutured continuously to the surrounding conjunctiva with 10-0 nylon (D).

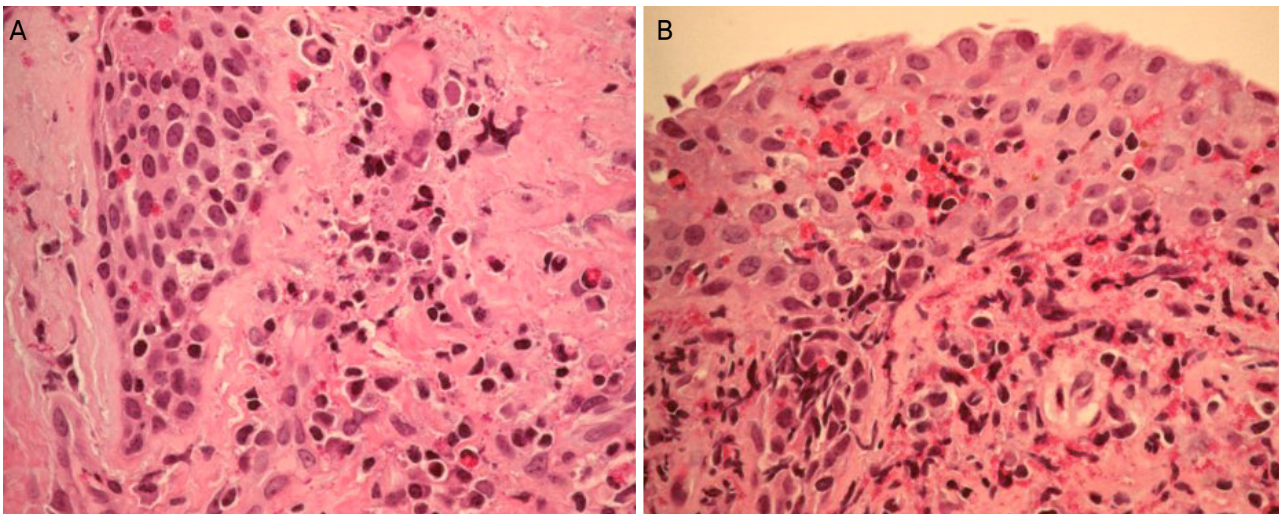


Figure 4. Histopathologic findings. Histological examination of superior conjunctival giant papillae on right eye (A) and left eye (B). Both of them show thickened and irregular epithelium with marked lymphoplasmacytic and eosinophilic infiltration (H&E × 600).

봄철 각결막염의 거대유두의 수술 방법은 이전부터 다양하게 고안되어 왔다. 냉응고요법은 1980년대부터 봄철 각결막염의 거대유두절제방법으로 사용되었으나 염증반응을 오히려 더 유발하며, 결막에 반흔을 남겨 안구 표면의 불안정성을 유발하는 단점이 있다.^{2,3} Tanaka et al⁴의 17안에서

시행한 거대유두의 단순절제에 대한 연구에 따르면 수술 후 1.5 ± 1.7 개월 이내에 82.4%의 거대유두 재발률을 보여 단순절제는 효과적이지 않은 것으로 생각된다. 수술적 절제의 효과를 높이기 위하여 절제와 동시에 미토마이신 C의 적용법⁴도 소개되었으나 57.1%의 재발률이 보고되었다. 더

나아가 거대유두의 수술적 절제 후 결막의 결손부위를 덮어주기 위한 구강 점막 이식^{6,7}이나 자가결막 이식⁵이 사용되었으나 구강점막 이식은 수술시간이 너무 많이 소요되고 환자불편을 초래한다는 단점이 있었고, 자가결막이식은 결막의 기계적인 자극만 제거해 줄 뿐, 봄철 각결막염의 근본적인 원인인 면역학적 기전에는 영향을 줄 수 없었다.

양막은 표피성장인자(epidermal growth factor), 각질세포성장인자(keratinocyte growth factor), 간세포성장인자(hepatocyte growth factor) 등의 각종 성장인자들을 함유하고 있어 상피 세포의 이동, 분화, 유착을 강화시키고 창상의 상피화를 증진시키며,^{10,11} IL-1 receptor antagonist, IL-10 등의 항염증단백을 포함하고 있어 항염증작용을 한다.¹² 또한 양막은 transforming growth factor (TGF)- β 신호전달체계를 억제하여 반흔 형성을 줄여준다.^{13,14} 양막은 이러한 특성을 가지고 있는 것으로 알려져 많은 외안부 수술에 이용되고 있다.^{9,15,16} Guo et al⁸은 약물에 반응하지 않는 거대유두 봄철각결막염에서 수술적 절제와 양막이식을 동시에 시행하여 17안에서 14.2 ± 4.2 개월간 재발 없이 관찰하였다고 하였다.

본 증례는 비만세포안정화제와 면역 억제제를 포함한 적극적인 약물치료에도 호전을 보이지 않는 양안의 거대유두 봄철각결막염에서 수술적 절제와 양막 이식술을 동시에 시행하여 좋은 경과를 얻었으며, 수술 이후에 양안 모두 매끈한 상안검판 결막을 유지하고 있고 6개월이 지난 현재 재발이나 합병증 없이 경과관찰 중이다. 기존의 재발률이 높다는 단점이 있는 단순 유두절제술이나 단독 상안검판 트립암시놀론 주입술과 비교하였을 때, 본 증례에서는 병변 절제 후 양막이식을 함으로써 봄철각결막염에서 특징적인 결막의 림프증식과 염증성 사이토카인 분비를 억제하고,^{9,15} 양막이 가지는 절제부위 조직과의 강한 결합력^{15,17}으로 인하여 낮은 재발률과 더 우수한 치료효과를 얻을 수 있었다고 사료되며 외안부 영역에서 양막이 갖는 폭넓은 치료효과에 대해 알 수 있었다.

Singh et al¹⁸은 15안을 대상으로 상안검판에 트립암시놀론을 주입하여 2주 만에 모든 환자에서 증상호전을 보였으나 전부에서 재발하였다고 하였으며, Choi et al¹⁹은 23안을 대상으로 거대유두절제술과 상안검판 트립암시놀론 주입술을 시행하였으며 2개월 안에 7안에서 재발이 있었다고 하였다. 본 증례는 수술 전에는 상안검판 트립암시놀론 주입을 하지 않았기에 양막이식술의 치료효과를 평가하는 데 한계점으로 작용할 수 있으나, 수술 후 3일만에 증상, 징후가 호전을 보이고 6개월 동안 치료효과를 유지 중인 점은 양막이식술이 기존의 치료법보다 효과가 빠르고 우수하다고 할 수 있겠으며 재발률에 대해서는 추가적인 경과관찰

이 더 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 적극적인 약물 치료에도 반응하지 않는 난치성 봄철각결막염에서 거대유두절제술과 절제부위 양막 이식술은 증상, 징후를 개선하고 재발률을 낮추는 데 효과적인 치료라 할 수 있겠으며, 본 증례가 국내 첫 보고로서 향후 더 많은 증례를 통한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Kumar S. Vernal keratoconjunctivitis: a major review. *Acta Ophthalmol* 2009;87:133-47.
- 2) Heydenreich A, Dietze U. Cryotherapy in vernal conjunctivitis. *Klin Monbl Augenheilkd* 1981;179:116-8.
- 3) Abiose A, Merz M. Cryosurgery in the management of vernal keratoconjunctivitis. *Ann Ophthalmol* 1983;15:744-7.
- 4) Tanaka M, Takano Y, Dogru M, et al. A comparative evaluation of the efficacy of intraoperative mitomycin C use after the excision of cobblestone-like papillae in severe atopic and vernal keratoconjunctivitis. *Cornea* 2004;23:326-9.
- 5) Nishiwaki-Dantas MC, Dantas PE, Pezzutti S, Finzi S. Surgical resection of giant papillae and autologous conjunctival graft in patients with severe vernal keratoconjunctivitis and giant papillae. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2000;16:438-42.
- 6) Tse DT, Mandelbaum S, Epstein E, et al. Mucous membrane grafting for severe palpebral vernal conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1879-83.
- 7) Bonnet M, Durand L. Results of treatment of intransigent vernal conjunctivitis by buccal mucosa graft. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1968;81:215-29.
- 8) Guo P, Kheirkhah A, Zhou WW, et al. Surgical resection and amniotic membrane transplantation for treatment of refractory giant papillae in vernal keratoconjunctivitis. *Cornea* 2013;32:816-20.
- 9) Tseng SC, Espana EM, Kawakita T, et al. How does amniotic membrane work? *Ocul Surf* 2004;2:177-87.
- 10) Meller D, Tseng SC. Conjunctival epithelial cell differentiation on amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:878-86.
- 11) Meller D, Pires RT, Tseng SC. Ex vivo preservation and expansion of human limbal epithelial stem cells on amniotic membrane cultures. *Br J Ophthalmol* 2002;86:463-71.
- 12) Hao Y, Ma DH, Hwang DG, et al. Identification of antiangiogenic and antiinflammatory proteins in human amniotic membrane. *Cornea* 2000;19:348-52.
- 13) Tseng SC, Li DQ, Ma X. Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-beta receptor type II, and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix. *J Cell Physiol* 1999;179:325-35.
- 14) Li DQ, Lee SB, Tseng SC. Differential expression and regulation of TGF-beta1, TGF-beta2, TGF-beta3, TGF-betaRI, TGF-betaRII and TGF-betaRIII in cultured human corneal, limbal, and conjunctival fibroblasts. *Curr Eye Res* 1999;19:154-61.
- 15) Tseng SC, Prabhasawat P, Lee SH. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. *Am J Ophthalmol* 1997;124:765-74.
- 16) Tseng SC, Prabhasawat P, Barton K, et al. Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal sur-

- face reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. Arch Ophthalmol 1998;116:431-41.
- 17) Kheirkhah A, Casas V, Esquenazi S, et al. New surgical approach for superior conjunctivochalasis. Cornea 2007;26:685-91.
- 18) Singh S, Pal V, Dhull CS. Supratarsal injection of corticosteroids in the treatment of refractory vernal keratoconjunctivitis. Indian J Ophthalmol 2001;49:241-5.
- 19) Choi W, Lim SG, Yoon KC. Effect of treatment with excision of papillae and supratarsal triamcinolone injection on refractory vernal keratoconjunctivitis. J Korean Ophthalmol Soc 2010;51:492-7.

= 국문초록 =

유두절제술과 양막이식을 이용한 난치성 봄철각결막염의 치료 1예

목적: 약물치료에 반응하지 않는 난치성 봄철각결막염 환자에서 거대유두절제술과 상안검판 양막이식술을 동시에 시행하여 성공적으로 치료한 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 20세 여자 환자가 14세부터 호전과 악화를 반복하는 양안의 봄철각결막염으로 내원하였다. 점안 치료를 시행하였으나 호전되지 않았고 상안검판에 다수의 거대유두와 윤부종창이 생성되며 작열감, 소양증, 이물감 등의 증상이 진행되었다. 좌안 상안검판 거대유두를 수술적으로 제거 후 양막을 절제부위에 이식하였고, 한 달 뒤 같은 방법으로 우안 거대유두 절제술을 시행하였다. 환자의 증상은 호전되었으며 6개월이 지난 현재 환자는 재발이나 별다른 합병증 없이 경과 관찰 중이다.

결론: 난치성 봄철각결막염에서 거대유두절제술과 양막이식술을 동시에 시행하는 것은 수술 후 재발률을 낮추고 증상을 호전시키는 데 효과적인 치료방법으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2017;58(8):986-992〉
