

모락셀라그룹균에 의한 각막궤양에서의 각막 콜라겐 교차결합술

Corneal Collagen Cross-linking for Corneal Ulcer from *Moraxella* Group

우상언 · 이시형

Sang Earn Woo, MD, Si Hyung Lee, MD

순천향대학교 의과대학 부천병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Purpose: To report a case of corneal collagen cross-linking for corneal ulcer caused by the *Moraxella* group.

Case summary: A 77-year-old male had decreased visual acuity for several days in his right eye. The patient showed severe stromal ring infiltrates with a corneal epithelial defect measuring (5.0 × 7.0 mm), a corneal endothelial plaque, and a hypopyon measuring less than 1.0 mm in height in the anterior chamber of the right eye. There was no abnormal finding in the right eye using B-scan ultrasonography. Before starting treatment, a corneal culture was conducted. The culture tests showed the presence of the *Moraxella* group. Because the patient was diagnosed with a corneal ulcer caused by the *Moraxella* group, corneal collagen cross-linking (CXL) was performed. The antimicrobial susceptibility test confirmed that this *Moraxella* group was sensitive to ceftazidime, so the patient was treated with 5% ceftazidime eye drops and 0.5% moxifloxacin eye drops every 2 hours for 9 months after corneal collagen CXL. The uncorrected visual acuity was 0.1 in the right eye, and there was almost no corneal stromal melting on anterior segment optical coherence tomography.

Conclusions: This is the first known case of a corneal ulcer, in the Republic of Korea, caused by the *Moraxella* group and treated with corneal collagen CXL. Corneal collagen CXL should be considered as a surgical treatment for patients who have an impending corneal perforation due to a corneal ulcer because it is a simple procedure and causes fewer serious complications than other treatments.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(2):200-204

Keywords: Cornea, Corneal collagen cross-linking, *Moraxella*

모락셀라그룹균은 세균각막염의 원인균으로 잘 알려져 있으나 드물게 발견되는 균으로, 이전 연구에 따르면 미국과 인도에서 세균 배양으로 검출된 각막염 중 30%를 차지

한다고 알려져 있다.¹ 모락셀라그룹균은 그람 음성 구균으로 호기성, 비운동성의 특징을 가지며, 주로 상기도, 피부 등에서 서식하는 상재균이나 숙주 상태에 따라 병원성을 나타내며² 1980년대에는 열악한 위생 상태, 영양실조와의 연관성이 보고되었으나 1990년 이후에는 단순 헤르페스각막염, 콘택트렌즈 착용, 외상 등 안구에 국한된 연관성이 보고되었다.^{3,4} 감염성 각막궤양은 영구적 시력저하의 주요 원인이며 원인균에 따라 약물에 반응하지 않고 각막용해가 진행하게 되면 각막천공까지 발생할 수 있다.⁵ 모락셀라그룹균은 각막홍터, 각막천공, 안내염 등의 합병증을 일으킬 수 있는 균주이다.¹

자외선 A와 리보플라빈을 사용하는 각막 콜라겐 교차결

■ Received: 2019. 8. 2. ■ Revised: 2019. 9. 30.

■ Accepted: 2020. 1. 22.

■ Address reprint requests to Si Hyung Lee, MD

Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University
Bucheon Hospital, #170 Jomaro-ro, Bucheon 14584, Korea
Tel: 82-32-621-5053, Fax: 82-32-621-6460
E-mail: siehl12@schmc.ac.kr

* This work was supported by the Soonchunhyang University Research Fund.

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

© 2020 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.

합술은 각막의 생역학적 강도를 증가시키기 위해 개발되었다.⁶ 리보플라빈을 광감작제로 사용한 뒤 자외선 A를 조사하면 광화학적 반응이 발생하여 각막기질 내에 공유결합 또는 교차 결합이 형성되게 한다.⁷ 콜라겐 교차결합술을 시행한 각막에서 각막궤양의 녹는 과정에 관련된 콜라겐 분해효소에 더욱 저항성을 나타낸다.^{8,9} Iseli는 각막 콜라겐 교차결합술 후 감염성 각막염에 진행의 억제력을 보고하였고,¹⁰ Makdoui 또한 감염성 각막염 치료로 각막 콜라겐 교차결합술을 기존의 고전적 치료 방법들과 함께 새로운 치료 방법으로 고려해야 한다고 보고하였다.⁶ 그리하여 저자들은 모락셀라그루균에 의한 각막궤양을 진단받은 환자에서 각막 콜라겐 교차결합술을 시행한 1예를 보고하고자 한다.

증례보고

77세 남자 환자가 내원 수일 전부터 시작된 우안의 시력 저하를 주소로 내원하였다. 환자는 외상 및 콘택트렌즈 착용 과거력이 없었다. 본원 내원 당시 우안 시력은 안전수동으로 측정되었다. 세극등현미경검사상 우안 결막의 충혈이 관찰되었으며, 5.0 × 7.0 mm 크기의 각막상피결손을 동반한 심한 기질 고리모양 침윤, 각막내피반, 높이 1.0 mm 미만의 전방축농 및 전방 염증막 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 양안 안구초음파검사 및 그 외의 안과학적 검사상 특이 소견은 관찰되지 않았다. 치료 시작 전 우안 병변 부위의 각막 찰과를 시행하여 그람 염색, potassium hydroxide solution 염색, 세균배양 및 항생제 감수성검사를 시행하였으며, 배양 결과가 나오기 전까지 경험적 항생제로 fortified vancomycin 5% (50 mg/mL)과 fortified ceftazidime 5% (50 mg/mL)을 1시간마다, cyclopentolate 1% (Ocucyclo®, Samil Pharmaceutical Co., Seoul, Korea)을 6시간마다, ofloxacin 0.3% (Tarivid®, Santen Pharmaceutical Co., Osaka, Japan)연고를 자기 전 1회 우안에 점안하였다. 치료 5일째, 우안 각막상피결손 크기 5.0 × 4.5 mm로, 전방축농 높이 3.6 mm로 호전되는 양상을 보였으나, 전방 염증막, 결막 충혈과 부종은 호전이 없었다. 하지만, 경험적 광범위 항생제 안약을 사용함에도 불구하고 세극등현미경검사상 우안 각막 용해 소견이 확인되어 이에 치료 6일째 우안 각막 콜라겐 교차결합술 시행하였다. 콜라겐 교차결합술은 0.5% Proparacaine hydrochloride (Paracaine®, Hanmi Pharmaceutical Co., Seoul, Korea)로 점안마취 후 이루어졌다. Speculum을 이용하여 눈을 고정시키고, 각막상피 제거 전 초음파 각막두께 측정계(Pachymeter-SP3000®, Tomey Co., Tokyo, Japan)로 각막 두께가 400 µm 이상임을 확인하였다. 각막상피를 20% 무

수 에탄올로 30초간 처리한 후 각막에 8 mm 크기의 상피 결손을 만들었다. 그 다음, 20% 텍스트란이 함유된 0.1% 리보플라빈 용액(Intacs XL solution D®, NanoSigma Biotech Co., New Taipei City, Taiwan)을 2분 간격으로 30분 동안 점안하였다. 그 후 365 nm의 자외선 A (3 mw/cm²)를 30분간 조사하며 다시 리보플라빈 용액을 2분 간격으로 점안하였다. 치료 6일째에 배양검사 결과, 모락셀라그루균이 동정되어 모락셀라그루균에 의해 발생한 각막궤양으로 진단하였고, 항생제 감수성검사상 ceftazidime에 감수성이 확인되어 ceftazidime 5% (50 mg/mL)을 1시간마다, moxifloxacin 0.5% (Vigamox®, Alcon, TX, USA)을 2시간마다, cyclopentolate 1% (Ocucyclo®, Samil Pharmaceutical Co.)을 6시간마다, ofloxacin 0.3% (Tarivid®, Santen Pharmaceutical Co.)연고를 자기 전 1회 우안에 점안하였다.

상기 환자 술 후 1개월째 우안 각막상피결손 소견은 호전되었고, 각막기질 혼탁 및 각막 변연부 신생혈관 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 각막 변연부 신생혈관에 대해 우안 결막하 베바시주맙(Bevacizumab, Avastin®, Genentech Inc., South San Francisco, CA, USA) 주입술을 시행하였다. 결막하 베바시주맙주입술 후 3개월째 각막 변연부 신생혈관 소견은 관찰되지 않았다. 각막 콜라겐 교차결합술 후 9개월째 시력은 우안 0.1, 좌안 1.0이었으며, 우안 각막상피결손 및 기질 침윤 소견은 관찰되지 않았고, 각막혼탁 소견만 관찰되었다(Fig. 3). 전안부 빛간섭단층촬영영상 우안 각막 중심부와 이측의 경도의 각막기질두께 감소 및 상피두께 증가 소견이 관찰되었고(Fig. 4), 환자는 더 이상 내원하지 않아 추적 관찰을 할 수 없었다.

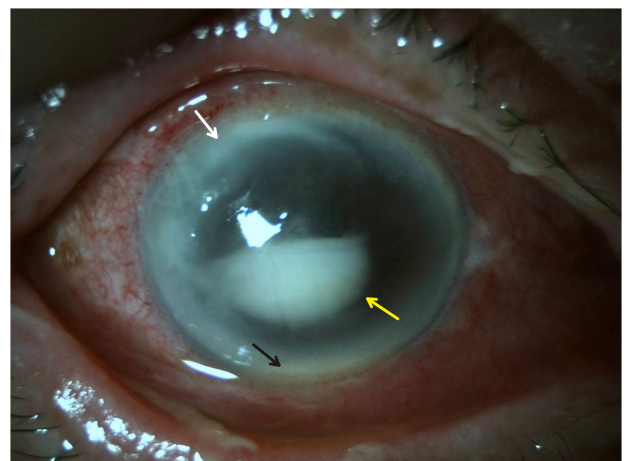


Figure 1. Anterior segment photograph of the right eye at presentation. Stromal ring infiltrate (white arrow), endothelial plaque (yellow arrow) and hypopyon (black arrow) were revealed.

고 찰

모락셀라각막염은 세균 각막염 중 약 1-5%에 해당하는 드문 질환이며,¹¹ 일반적으로 정도의 전방 세포 반응을 동반한 무통성의 중심주변부 혹은 주변부 타원형 각막궤양 소견 또는 깊숙한 각막실질 침범과 전방축농, 각막천공 위험을 동반한 각막 중심부의 궤양 소견을 보인다.^{2,4} 또한 때때로 초급성 염증 반응은 전방축농 내 전방 출혈 형성을 유발할 수 있다.² 본 증례의 환자 또한 각막실질 침범, 전방축농을 동반한 각막 중심부 궤양 소견을 관찰할 수 있었다. 모락셀라각막염의 경우 다른 각막염에 비하여 비교적 각막상피의 회복기간이 오래 걸린다고 알려져 있으나 정확한 원인은 알려진 바 없어 모락셀라그룹균이 각막에 지속적으로 일으키는 염증 반응 때문인 것으로 생각된다.^{1,2,11}

모락셀라그룹균 관련 안질환의 세 가지 흔한 병원체로는

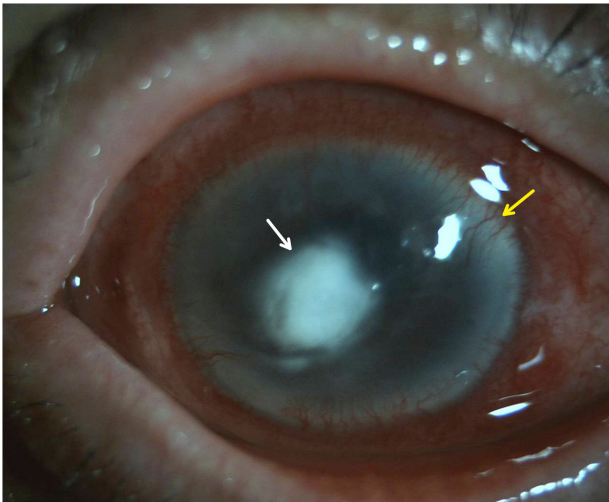


Figure 2. Anterior segment photograph of the right eye at 1 month after corneal collagen cross-linking. Corneal stromal opacity (white arrow) and peripheral corneal neovascularization (yellow arrow) were revealed.

M. nonliquefaciens, *M. lacunata* 및 *M. bovis*가 알려져 있지만, 각 감염병체의 종류와 감염의 심한 정도 및 항생제의 감수성과는 큰 연관성이 없는 것으로 알려져 있다.³ 기존 연구들은 모락셀라그룹균은 Aminoglycoside, Fluoroquinolone, Cephalosporin에 좋은 감수성을 보이며, 몇몇 연구에서는 Cefazolin에 내성이 발견되었다고 하였으며, 염증 소견의 점진적인 악화와 각막상피결손 등의 회복이 늦어지면 결국 전층 각막이식술 등과 같은 수술적 치료를 시행하게 되는 경우가 있다.¹

추가적인 수술적 치료는 임상 소견에 따라 때때로 사용되는 방법으로 Das et al²은 95명의 환자 중 8명의 환자에서 전층 각막이식술을, 3명의 환자에서 안구 내용 제거술을 시행했음을 보고하였고 Song et al¹은 12명의 환자 중 3명의 환자에서 안구 내용 제거술을 시행하였다. 당뇨, 면역저하자, 알코올 중독 등의 전신적 선행 위험인자 또는 선행 안구 표면 질환이 있거나 각막의 병변이 큰 경우 치료 초기부터 적극적인 약물치료와 함께 수술적 치료가 필요할 것

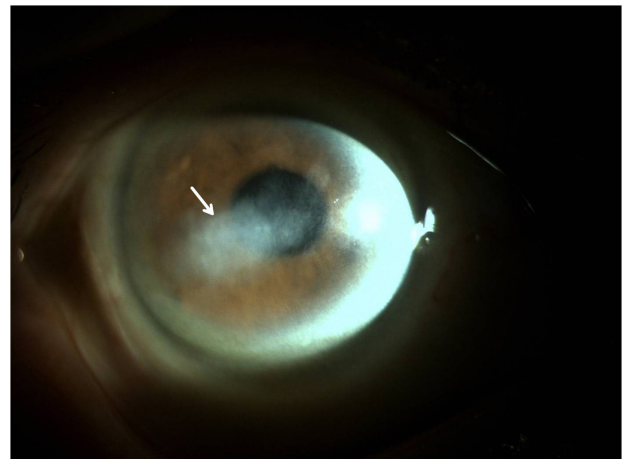


Figure 3. Anterior segment photograph of the right eye at 9 months after corneal collagen cross-linking. The patient showed dramatic improvement, with only corneal opacity (arrow).

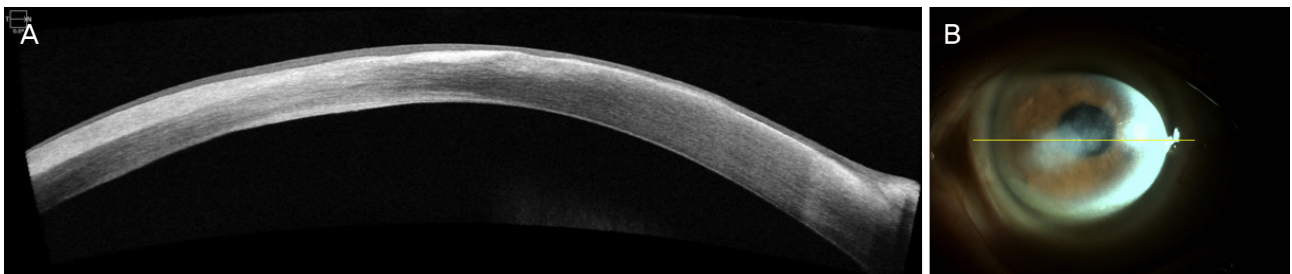


Figure 4. Anterior segment optical coherence tomography (A) and anterior photograph (B) of the right eye at 9 months after corneal collagen cross-linking. There was focal corneal stromal thickness thinning and corresponding increase in corneal epithelial thickness at the central and temporal region of cornea on anterior segment optical coherence tomography.

으로 여겨진다.^{1,2}

각막 콜라겐 교차결합술은 일반적으로 각막 확장성 질환에 시행하고 있으나, 최근 감염성 각막염에서의 효과도 보고되고 있다.^{6,10,12} 최근 연구에 따르면 교차 결합된 각막은 녹는 궤양을 발생시키는 균주가 일으키는 콜라겐 분해효소에 저항성이 높고 자외선 A로 인해 광감작된 리보플라빈에 의해 광범위한 균주의 제균 효과가 발생한다.^{12,13} 교차결합술 후의 각막 환경의 초미세구조 변화가 병원균에 대한 민감성을 줄여주게 되며, 이는 염증세포와 면역세포의 발현 저하와 관련된 감염에 면역학적 반응을 변화시키기 때문에 발생하는 것으로 생각된다. 또한 각막의 신생혈관 형성 경향을 줄여주는 역할을 한다고 알려져 있다.⁶

Iseli et al¹⁰은 각막 콜라겐 교차결합술을 감염성 각막염 환자 치료에서 심부 표층 각막 이식술 또는 전층 각막 이식술의 시행을 연기시킬 수 있는 치료 방법 중 하나로 고려해야 한다고 보고하였다. 각막염 진행으로 인한 각막천공 발생으로 응급 전층 각막이식술을 시행한 경우 계획된 전층 각막이식술에 비해 수술 후 이식거부반응 발생률이 높으며,^{14,15} 이런 관점에서 광범위 항생제치료에도 반응이 없으며 각막용해가 발생한 감염성 각막염의 또 다른 치료 수단으로 각막 콜라겐 교차결합술을 고려해보아야 한다.¹⁰ 본 증례에서도 각막 콜라겐 교차결합술 시행 후 1개월째 우안 각막상피결손 및 기질 침윤 소견의 호전이 보였으며 각막천공이 발생하지 않았음을 확인하였다. 하지만, 각막 콜라겐 교차결합술을 감염성 각막염에 대한 치료로 확립하기 위해서는 미생물의 효과적인 제균을 위해 충분한지에 대해 대규모 연구가 더욱 필요할 것으로 생각된다. 리보플라빈과 그의 분해산물은 오랜 기간 연구되었으며 이들의 높은 안정성은 입증되었다.¹³

본 증례는 국내에서 최초로 모락셀라그룹균에 의한 각막 궤양 환자에게 각막 콜라겐 교차결합술을 시행하였음을 보고했음에 의의가 있다. 자외선 A와 리보플라빈을 사용한 각막 콜라겐 교차결합술은 시술이 간단하며 심각한 합병증을 유발하지 않으므로 각막궤양으로 인한 각막천공 위험성이 있는 환자들에게 기존 치료 방법과 더불어 함께 시행할 수 있는 수술 방법 중 하나로 고려해보아야 한다. 그러나 임상 현장에서 일반적으로 사용하는 치료 방법 중 하나로

포함되기 위해서는 이에 대한 *in vitro* 또는 *in vivo* 연구 및 대규모 임상 연구 대상자를 포함한 연구가 추가적으로 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Song YY, Bang S, Lee TE, et al. Clinical aspects and treatment outcomes of Moraxella keratitis. J Korean Ophthalmol Soc 2018;59:209-16.
- 2) Das S, Constantinou M, Daniell M, Taylor HR. Moraxella keratitis: predisposing factors and clinical review of 95 cases. Br J Ophthalmol 2006;90:1236-8.
- 3) Baum J, Fedukowicz HB, Jordan A. A survey of Moraxella corneal ulcers in a derelict population. Am J Ophthalmol 1980;90:476-80.
- 4) Mian SI, Malta JB. Moraxella keratitis: risk factors, presentation, and management. Acta Ophthalmol 2011;89:e208-9.
- 5) Park JY, Suh ES. A case of tectonic lamellar corneal patch graft using acellular cornea in corneal ulcer perforation. J Korean Ophthalmol Soc 2015;56:1278-83.
- 6) Makdoui K, Mortensen J, Crafoord S. Infectious keratitis treated with corneal crosslinking. Cornea 2010;29:1353-8.
- 7) Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. Curr Opin Ophthalmol 2006;17:356-60.
- 8) Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of cross-linked cornea against enzymatic digestion. Curr Eye Res 2004;29:35-40.
- 9) Schilde T, Kohlhaas M, Spoerl E, Pillunat LE. Enzymatic evidence of the depth dependence of stiffening on riboflavin/UVA treated corneas. Ophthalmologe 2008;105:165-9.
- 10) Iseli HP, Thiel MA, Hafezi F, et al. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. Cornea 2008;27:590-4.
- 11) Inoue H, Suzuki T, Inoue T, et al. Clinical characteristics and bacteriological profile of Moraxella keratitis. Cornea 2015;34:1105-9.
- 12) Martins SA, Combs JC, Noguera G, et al. Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365 nm) in vitro for bacterial and fungal isolates: a potential new treatment for infectious keratitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:3402-8.
- 13) Corbin F 3rd. Pathogen inactivation of blood components: current status and introduction of an approach using riboflavin as a photosensitizer. Int J Hematol 2002;76 Suppl 2:253-7.
- 14) Xie L, Zhai H, Shi W. Penetrating keratoplasty for corneal perforations in fungal keratitis. Cornea 2007;26:158-62.
- 15) Green M, Chow A, Apel A. Outcomes of combined penetrating keratoplasty and cataract extraction compared with penetrating keratoplasty alone. Clin Exp Ophthalmol 2007;35:324-9.

= 국문초록 =

모락셀라그룹균에 의한 각막궤양에서의 각막 콜라겐 교차결합술

목적: 모락셀라그룹균에 의한 각막궤양에서의 각막 콜라겐 교차결합술 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 77세 남자 환자가 내원 수일 전 시작된 우안의 시력저하를 주소로 내원하였다. 세극등현미경검사상 우안 5.0 × 7.0 mm 크기의 각막상피결손, 심한 기질 고리 모양 침윤, 각막내피반, 높이 1.0 mm 미만의 전방축농이 보였고 안구초음파검사상 특이 소견은 없었다. 치료 전 각막궤양 배양검사를 시행한 결과 모락셀라그룹균이 동정되어 이에 의한 각막궤양 진단하에 각막 콜라겐 교차결합술을 시행하였다. 항생제 감수성검사상 ceftazidime에 감수성이 확인되어 ceftazidime 5% 안약을 1시간마다, moxifloxacin 0.5% 안약을 2시간마다 점안하였다. 수술 후 9개월째 우안 시력 0.1이었고, 전안부 빛간섭단층촬영상 각막기질 융해가 거의 발생하지 않았다.

결론: 국내에서 최초로 모락셀라그룹균에 의한 각막궤양 환자에게 각막 콜라겐 교차결합술을 시행함을 보고하는 바이며, 이 수술은 시술이 간단하며 심각한 합병증을 유발하지 않아 각막궤양으로 인한 각막천공 위험성이 있는 경우 시행하는 수술 방법 중 하나로 고려해야 한다.

〈대한안과학회지 2020;61(2):190-204〉

우상언 / Sang Earn Woo

순천향대학교 의과대학 부천병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Soonchunhyang University Bucheon Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine

