다층콜라겐막을 이용한 각막궤양의 각막천공 치료 증례

Multilayer Collagen Sheet Graft for Corneal Perforation with a Corneal Ulcer

김성준 · 양상철 · 조연지 · 이종수

Sung Joon Kim, MD, Sang Cheol Yang, MD, Yeon Ji Jo, MD, Jong Soo Lee, MD, PhD

부산대학교 의과대학 부산대학교병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Pusan National University Hospital, Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: To report a rare case of corneal perforation treated with a multilayer collagen sheet graft transplantation after amniotic membrane graft failure to prevent corneal perforation in a fungal corneal ulcer.

Case summary: A 64-year-old woman with a past history of rheumatoid arthritis 1 year prior was transferred to our hospital due to unresponsive treatment of a corneal ulcer. Although the corneal ulcer of the right eye was treated with antibiotics for 10 days, loss of the corneal epithelial layer and corneal stromal infiltration were observed on examination. A culture test was conducted on the corneal ulcer that identified the pathogen as the *Paecilomyces* strain. Corneal perforation occurred 1 month after undergoing an amniotic membrane graft to prevent this outcome. A multilayer collagen sheet graft (Aongen[®]; Pharos Tech Medical, Seoul, Korea) was applied at the perforated corneal ulcer site without a donor cornea. One year after this operation, visual acuity has not been restored; however, corneal perforation of the ulcer site has not progressed.

Conclusions: If there is no donor cornea, partial corneal transplantation using a multilayer collagen sheet graft is thought to be a therapeutic method to treat corneal perforation in cases involving impacted corneal perforation or corneal perforation that occurs in corneal disease.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(12):1527-1531

Keywords: Collagen, Corneal perforation, Corneal transplantation, Corneal ulcer

진균각막염은 초기 증상이 세균 각막염에 비해 심하지 않고 데스메막을 통한 침입이 쉬워 진단 및 치료가 쉽지는 않다.¹ 진균각막염의 일차 치료는 amphotericin B, natamycin 같은 항진균제 점안과 전신적 투여이지만, 본 증례에서 배양검사상 동정된 *Paecilomyces* 균종은 주로 안내수술이나 외상 후 안구감염을 일으키는 균주로, 기존의 항진균 점

안제에 내성이 있는 것으로 알려져 있다.²

이처럼 항진균제에 내성이 있는 균주에 의한 감염은 더 빠르게 각막궤양이 진행되어 임박한 각막천공뿐만 아니라 안내염도 발생시킬 수 있기에, 각막천공이 발생하면 수술적 치료 방법으로 공여각막을 이용한 안표면의 재건이 필요하다. 따라서, 각막천공의 병변이 작거나 데스메막류 같은 각막천공이 임박한 상태에서는 양막을 사용하여 안표면을 재건할 수도 있지만,^{3,4} 양막은 조직의 두께가 얇고 시간이 지남에 따라 염증 반응에 쉽게 녹아 내리는 현상으로 안표면의 재건 효과를 얻기가 매우 힘들다. 특히, 각막천공의 병변 부위가 크거나 각막의 전층이 천공되어 전방수가 새는 경우에는 양막이식술이 안표면재건술의 적응증으로 적절하지 못하다. 최근 부족한 공여각막 대신에 치과 수술에 사용하는 다층의 콜라겐막을 이용한 각막부분이식술이 안

■ Received: 2020. 6. 3. ■ Revised: 2020. 7. 3.

■ Accepted: 2020. 11. 30.

■ Address reprint requests to **Jong Soo Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Pusan National University Hospital, #179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: 82-51-240-7321, Fax: 82-51-242-7341
E-mail: jongsool@pusan.ac.kr

* 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.

표면재건술에 적용된 동물실험 보고가 있으나, 아직 국내의 안과 영역에서는 사용한 보고는 아직 없다.⁵ 따라서, 저자들은 진균각막염으로 각막천공을 막기 위하여 양막이식술을 시행하였으나 양막조직이 소실되면서 각막천공이 진행된 경우에, 국내 처음으로 다층 콜라겐막을 사용하여 안표면을 재건시킨 경험을 얻었기에 문헌고찰과 함께 증례를 보고하고자 한다.

증례보고

내원 1년 전부터 류마티스 관절염으로 면역억제제인 메토크세이트(Methotrexate[®]; Korea United Pharm. Inc., Seoul, Korea) 10 mg, 레플루노마이드(R-A[®]; Hanlim Pharm

Co., Yongin, Korea) 20 mg, 트리암시놀론(Tracinon[®]; Chodang Pharm Co., Seoul, Korea) 1 mg 하루 1회씩 복용 중이던 64세 여자가 10일 전부터 발생한 우안 안구통증으로 개인의원에서 각막궤양으로 치료하였으나 증상이 악화되어 본원으로 전원되었다. 안과의 과거력으로는 5년 전 우안 과사공막염으로 여러 번 치료 받은 병력이 있었다. 본원 내원시 최대 교정시력은 우안 0.02, 좌안 0.63으로 측정되었으며 세극등 현미경검사에서 결막충혈을 보였고, 각막의 주변부 8시 방향, 2시 방향에 각각 3.0 × 3.5 mm, 4.0 × 3.5 mm 크기의 각막상피결손과 각막기질의 침윤 소견이 관찰되었다(Fig. 1A, B). 전방내 염증 반응은 보이지 않았고, 각막찰과를 시행하여, 그람염색, Potassium hydroxide solution (KOH) 염색, 세균배양검사 및 항생제 감수성검사를 하였다. KOH 염색검사는 음성이었고, 따라서 fortified ceftazidim (50 mg/mL, Cefazime[®]; HK inno.N, Seoul, Korea)와 fortified tobramycin (12 mg/mL, Tobra[®]; Daewoong Pharm Co., Seoul, Korea)를 교대로 1시간마다 점안하였다. 병변의 크기는 줄었지만 각막기질 침윤이 점차 증가되어 진균의 감염을 의심하여 fortified amphotericin B (10 mg/mL, Fungizone[®]; DKSH Korea Ltd., Seoul, Korea)를 한 시간마다 추가로 점안하였다. 이후 10일 뒤 배양검사의 결과로 *Paecilomyces* 균종이 동정되어 fortified voriconazole (10 mg/mL, Vfend[®]; Pfizer, Sandwich, UK) 8회 점안을 시작했다. 약간의 호전을 보이다 다시 악화되어 추가로 natamycin 점안액을 신청하여 1시간마다 추가 점안을 시작하였고, fluconazole (Pluconazole[®]; Daewoong Pharm Co., Seoul, Korea) 50 mg을 전신적으로 복용하였다(Fig. 1C, D). 10일 뒤 각막천공의 위험성을 보여 다층양막이식술을 시행하였다(Fig. 1E, F). 다층양막이식술은 각막궤양의 주변부에 양막(MS Amnion[®]; MS BIO Inc., Seongnam, Korea)을 두 층으로 덮은 후 그 위에 비흡수사인 10-0 나일론으로 양막을 모두 각막 주변부에 고정하였고 그 위로 치료용 콘택트렌즈를 장착하였다. 시간이 경과함에 따라 양막이 점차 소실되면서 점안 약제를 통한 치료의 효과도 없이 한 달 뒤 각막천공으로 병변이 진행되었고, 각막실질 부위의 용화와 더불어 홍채탈출 소견이 관찰되었다(Fig. 1G, H). 천공된 각막의 병변 부위에 먼저, 한 층으로 콜라겐막을 덮고 그 위로 한 번 더 덮어서 두 층으로 콜라겐막을 이식하였다. 다층콜라겐막이식술은 우선 천공되는 각막궤양 부위에 콜라겐막(Aongen[®]; Pharos Tech Medical, Seoul, Korea)을 먼저 덮고 각막과 간헐적으로 봉합하는데, 10-0 나일론을 이용하였다. 추가로 안전한 안표면 재건을 위하여 각막의 주변부를 덮을 수 있을 정도의 크기로 콜라겐막을 다시 각막 위로 이중으로 덮어 안표면을 재건시키고 치료용 콘택트렌즈를 장착하였다(Fig. 2). 수술

Figure 1. Anterior segment photographs of the affected eye. (A, B) At the first visit, corneal epithelial defects of 3.0 × 3.5 mm and 4.0 × 3.5 mm size, at 8 and 2 o'clock, showed dry corneal surface and stromal infiltration with feathery borders. (C, D) After 39 days, deep stromal infiltration was observed. (E, F) After 48 days, impending corneal perforation was observed after using natamycin and fortified voriconazole 1%. (G) After therapeutic multilayer amniotic membrane graft surgery, there was no infection sign. (H) Corneal melting was observed at 1 month after multilayer amniotic membrane graft surgery.

후 2주째에 10-0 나일론 봉합사의 절반을 제거하였고, 한 달째에 나머지 절반의 봉합사를 제거하였다(Fig. 3A, B). 수술 후 2개월째까지 natamycin을 점차적으로 줄이면서 점안약을 점안하고 이후 염증 반응이 관찰되지 않아 중단하였다. 수술 후 6개월째에 각막 중심부에 데스메막류가 관찰되었으나, 각막천공 소견은 보이지 않았다. 수술 후 1년째까지 우안 교정시력은 안전수동이었으며, 우안의 각막흔탁

Figure 2. Photographs of the collagen sheet that we used. (A) Post-therapeutic multilayer collagen sheet graft surgery, there were double layer of collagen. (B, C) Collagen sheet that we used was 15 × 20 mm size and 30-40 μm thickness.

Figure 3. Anterior segment photographs and anterior optical coherence tomography (OCT) after multilayer collagen sheet graft surgery. (A) After 2 weeks of multilayer collagen sheet graft surgery, collagen sheet was stable. (B) After 1 month of the surgery, stitch out of suture was done and corneal neovascularization was noted. (C) After 1 year of the surgery, ocular surface remained stable state. (D) Anterior OCT of the right eye at 14 months after multilayer collagen sheet graft surgery shows horizontal view of center of cornea (yellow line). (E) Corneal stromal thinning and descemetocoele were noted.

및 각막의 신생혈관은 있으나 상피결손 및 실질 부위의 천공 소견 없이 안표면이 유지되었다(Fig. 3C-E).

고 찰

본 증례와 같이 *Paecilomyces* 균종에 의한 감염의 경우 기존의 항진균제 점안액에는 내성이 있어,^{1,3} 적극적인 항진균제 점안액 치료에도 불구하고 각막궤양이 진행하여 임박한 각막천공 혹은 천공이 발생하여 안표면재건술과 같은 수술적인 치료가 필요하게 된다. 이런 각막천공의 경우 병변의 크기가 작으면, 시아노아크릴레이트(Cyanoacrylate)를 이용한 조직접착제나 결막편을 만들어서 이용할 수 있으나 천공의 크기가 크거나 주변부의 광범위한 부위는 이런 처치가 적절하지 못하고, 각막의 부분 혹은 전층이식술은 공여각막을 구하기 힘들고, 궤양으로 인한 각막간질 괴사가 광범위한 경우는 각막이식술 후 거부 반응이 나타날 가능성이 매우 높다.^{4,6} 본 증례의 경우는 진균성 궤양 진단하에 3개월 이상 항진균제 점안 치료를 유지하였고 각막천공이 발생하였지만 주변부 각막으로 병변이 진행되지 않는 양상에서 다층의 콜라겐이식술을 시술한 경우로 장기간 항진균 약제의 사용과 병변의 진행이 되지않는 상황에서 사용함이 매우 중요하다.

1997년 Lee and Tseng⁷이 각막상피층의 결손에 양막이식술을 처음 시행하였고, 각막궤양에서 수술적응증으로 제시하기도 하였다. 양막은 70 μm 두께의 반투명한 막으로 type 4 collagen 등으로 구성되어 있는데, 1999년 Azuara-Blanco et al⁸은 단층양막이식술을 시행한 각막궤양 환자들에서 안표면의 안정화가 이루어지지 않았고 각막천공이 임박해지

Figure 4. The schematic diagram of collagen sheet during degradation period. (A) Collagen sheet showed all membrane area maintains as the same barrier function as the original membrane size. (B) Traditional collagen membrane showed the degraded membrane shrinks that absent of the barrier function. Adapted from body organ biomedical corporation (BOBC). Aongen Collagen Membrane. 2018, with permission of BOBC¹¹.

거나 천공으로 진행되어 각막간질이 심하게 얇거나 임박한 각막천공 및 각막천공 진행 시 다층양막이식술은 효과적이지 못하다고 보고하였다. 그러나, 2003년 Ahn et al⁶은 각막 궤양 천공에서의 다층 양막이식술을 이용하여 일정 기간 궤양으로 인한 각막천공 혹은 천공 직전에 각막상피층과 각막간질의 재건에 사용됨을 보고하였으나, 각막윤부 기능부전이나 자가면역질환으로 인한 각막궤양의 경우엔 다층양막이식술이 효과가 없다고 주장하였다.⁹

2019년 Park et al⁵은 토끼 실험에서 각막에 6 mm의 절개창을 만들고 그 위로 탈세포화시킨 150 μ m 두께의 콜라겐막을 10-0 나일론으로 봉합하였고, 4주 뒤까지 각막두께가 유지되는 것을 확인하여 콜라겐막 이식술이 인간의 공여각막을 대체할 수 있을 것이라고 처음으로 보고하였다. 본 증례에서 사용한 콜라겐막인 Aongen[®]은 30-40 μ m 두께의 반투명한 막으로, 크기는 15 × 20, 20 × 30, 30 × 40 mm로 제작되고 있다. 돼지에서 추출해서 가공한 type 1 콜라겐(atelo-collagen)과 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan)으로 구성되어 있으며, 세포 부착, 이주 및 증식이 가능하며 생체적 합성이 뛰어나 상처의 치유 과정을 향상시키는 기능이 있다. 반투명의 얇은 막으로 니들을 사용하여 봉합사로 병변 부위를 봉합할 수 있고, 필요에 따라서 두 층으로도 겹쳐서 두께를 조절하면서 병변 부위에 적용할 수 있다. 기존의 콜라겐막은 콜라겐막이 생분해되면서 수축하므로 원래의 모양을 유지하기가 어려워 외부 물질의 침투를 막는 장벽 기능이 감소하는 단점이 있다. 그러나, 저자들이 사용한 콜라겐막은 교차결합을 통해 콜라겐막의 모든 부분에서 원래의 막 모양과 크기를 유지하면서 장벽 기능을 유지하기에 콜라겐막의 생분해 속도를 3-6개월 정도로 늦추는 장점을 가지고 있다. 따라서, 흔히 사용하는 양막과 비교할 때도 콜라겐막의 생분해되는 시간이 훨씬 길어서 양막보다는 오랜 기간 동안 안표면을 유지할 수 있는 장점을 가지고 있다(Fig. 4).

생체 조직인 공막이나 각막이식을 시행하는 경우와 비교하였을 때 다층콜라겐막은 조직이 탈세포화되어있기 때문에 이식에 따른 면역학적 거부 반응 등의 합병증은 없다는 장점도 가지고 있다.^{5,10} 저자들은 천공된 각막조직에 두 층으로 다층콜라겐막이식술을 시행하였고, 이식 후 안표면의 각막은 안정화를 이루면서, 각막흔탁, 각막의 신생혈관 등이 생겼지만 각막조직의 결손은 완전하게 보충되지는 않았다. 수술 후 6개월째에 각막중심부에 데스메막류가 관찰되었으며 이런 현상은 해당 부위의 콜라겐막 보강이 다른 부위에 비해 미흡하거나 국소적인 염증 반응으로 인해 콜라겐막이 얇아진 것으로 생각된다. 그러나, 수술 후 14개월째에 시행한 전안부 광학단층촬영에서도 각막 중심부에 데스

메막류와 각막실질이 얇아진 소견이 있었으나 각막천공이나 전방의 허탈 소견은 관찰되지 않았다. 다층의 양막이식술 후 한 달도 되지 않아 이식한 양막이 소실되어 각막천공이 발생한 것에 비하면 다층콜라겐막이식술의 경우는 술 후 6개월째에 콜라겐막이 각막조직에 융합된 소견을 관찰할 수 있었다. 콜라겐막의 사용에 의해 주위 조직의 섬유화와 유착에 의한 변화가 생기는 경우 장기적으로 유지가 될 수 있으므로 양막이식보다 훨씬 오랜 기간 동안 안표면을 유지하여 안구를 보존할 수 있다. 증례의 경우 수술 후 1년이 지나서 데스메막류 혹은 각막실질이 부분적으로 얇아진 소견이 보였기에 술 후 각막의 신생혈관 형성과 함께 안표면의 장기적인 경과 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 다층콜라겐막이식술은 각막병변에 이식할 때, 보다 견고한 안표면의 재건을 위해서 두 층 이상의 콜라겐막을 적용할 수도 있으나, 각막천공의 궁극적인 치료가 되기엔 한계가 있어 일시적인 다층콜라겐막이식술 후에 시력회복을 위해서는 전층각막이식술이 필요로 한다. 즉, 이 조직의 단점으로는 공여각막과 같이 투명성이 유지되지 않고 역시 시간이 경과함에 따라 분해되어 없어지기에 영구적인 각막이식의 대용물로는 사용할 수 없는 한계점이 있다. 본 증례에서는 수술 후 1년째까지 각막천공은 없었고 병변 부위가 융합되면서 안구를 보존할 수 있었기에 일시적인 각막보존용 조직으로는 매우 유용할 것으로 생각된다.

결론적으로, 각막천공이 임박한 각막염이나 궤양으로 전방의 형성을 위해 각막같은 조직의 보존이 필요한 경우와 공여각막이나 다른 생체조직의 공급이 여의치 않을 경우 각막천공을 치료하는 방안으로 치과에서 사용되는 다층의 콜라겐막 이식이 안과 영역에서 사용될 수 있으며, 이에 관한 장기간의 효과에 대한 연구 결과와 임상증례에 따른 추적 관찰이 필요로 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Lee DC, Lee JW, Chang SD. A case of fusarium keratitis treated with moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution. J Korean Ophthalmol Soc 2012;53:338-41.
- 2) Kozarsky AM, Stulting RD, Waring GO 3rd, et al. Penetrating keratoplasty for exogenous Paecilomyces keratitis followed by post-operative endophthalmitis. Am J Ophthalmol 1984;98:552-7.
- 3) Hariprasad SM, Mieler WF, Lin TK, et al. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. Br J Ophthalmol 2008;92:871-8.
- 4) Portnoy SL, Insler MS, Kaufman HE. Surgical management of corneal ulceration and perforation. Surv Ophthalmol 1989;34:47-58.
- 5) Park J, Lee KP, Kim H, et al. Biocompatibility evaluation of bio-printed decellularized collagen sheet implanted in vivo cornea using swept-source optical coherence tomography. J Biophotonics

- 2019;12:e2201900098.
- 6) Ahn YS, Cho MS, Lee JH. Multilayer amniotic membrane transplantation for corneal ulcer perforation. J Korean Ophthalmol Soc 2003;44:1290-6.
- 7) Lee SH, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. Am J Ophthalmol 1997;123:303-12.
- 8) Azuara-Blanco A, Pillai CT, Dua HS. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. Br J Ophthalmol 1999;83:399-402.
- 9) Hanada K, Shimazaki J, Shimmura S, Tsubota K. Multilayered amniotic membrane transplantation for severe ulceration of the cornea and sclera. Am J Ophthalmol 2001;131:324-31.
- 10) Lee CK, Koo KT, Kim TI, et al. Biological effects of a porcine-derived collagen membrane on intrabony defects. J Periodontal Implant Sci 2010;40:232-8.
- 11) Body organ biomedical corporation (BOBC). Aongen Collagen Membrane. Taipei: BOBC, 2018.

= 국문초록 =

다층콜라겐막을 이용한 각막궤양의 각막천공 치료 증례

목적: 진균각막염 치료 중 각막천공이 진행하여 다층콜라겐막이식술로 치료한 증례를 보고하고자 한다.

증례요약: 1년 전부터 류마티스 관절염으로 면역억제제를 복용 중인 64세 여자가 10일 전부터 발생한 우안 각막궤양으로 치료를 받았으나 증상 악화로 본원으로 전원되었다. 내원시 우안 각막상피층의 결손 및 각막실질부의 침윤을 동반한 각막궤양이 관찰되어 배양검사를 시행한 결과 *Paecilomyces* 균종이 동정되었다. 각막천공의 위험성이 보여 양막이식술을 시행하였으나 각막실질이 얇아지면서 양막이식술 시행 후 1개월만에 각막천공이 발생하였다. 공여각막이 없어 콜라겐막(Aongen[®]; Pharos Tech Medical, Seoul, Korea)을 이용한 다층콜라겐막이식술을 시행하였다. 수술 1년 뒤 교정시력은 각막혼탁으로 인해 안전수동이었으며, 더 이상 시력회복은 되지 않았으나 각막천공은 진행되지 않았다.

결론: 각막질환에서 천공이 임박하거나 각막천공이 발생한 경우 공여각막이 없을 경우에는 다층콜라겐막을 이용한 각막의 부분이식술이 각막이식술의 전 처치의 치료 방법으로 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2020;61(12):1527-1531〉

김성준 / Sung Joon Kim

부산대학교 의과대학 부산대학교병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Pusan National University Hospital,
Pusan National University College of Medicine