

건성각결막염 (KCS : Keratoconjunctivitis sicca)

장재영 / 해마루 소동물임상의학연구소

건성각결막염(이하 KCS)는 눈물막의 부족으로 인한 질병으로 흔히 발생하며 실명에 까지 이를 수 있습니다.

이 질병은 개에서 결막염을 일으키는 원인으로 이 질병이 무엇

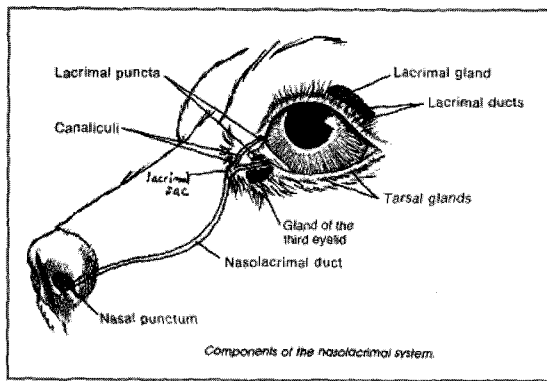
인지, 어떻게 진단하고 치료하는지를 알게됨에 따라 질병의 발생도 증가해오고 있습니다.

1998년에 실시된 한 조사에 따르면 안질환을 가진 개의 35%가 KCS이거나 눈물부족이었습니다.

Western Veterinary Conference 2004에 발표된 내용을 요약 정리해 보았습니다.

눈물계의 해부학적 구조

눈물계는 주눈물샘과 부눈물샘, 셋째눈꺼풀샘, 메이보미안샘, 결막 술잔세포 (goblet cell), 상/하 누점과 누관. 주눈물샘은 안구와 안와인대, 전두골의 권골돌기 사이에 안구 등쪽외측에



위치한 관선포상샘 (tubuloacinal gland)으로 구성되어 있다.

셋째눈꺼풀샘 (the third eyelid)도 관선포상샘으로 배쪽내측, 3안검을 지지하는 T자 연골의 기저부에 위치한다. 메이보미안샘은

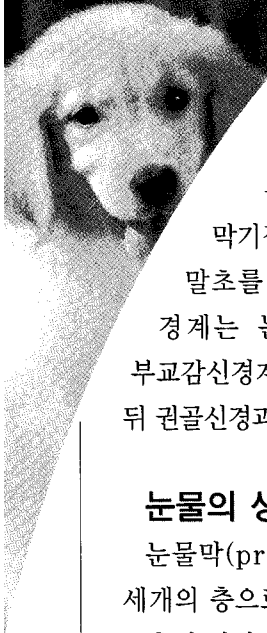
피지선이 변화된 것으로 안검연을 따라 위치하며 한 안검에 20개에서 40개가 있다. 결막 술잔세포는 개에서 이종으로 분포한다; 아랫눈꺼풀의 내측과 가운데 결막구석과 안검쪽결막의 안검판에 가장 많이 분포한다.

이들의 기능은 눈물막(뒤에서 언급함)의 점액을 생산하는 것이다. 윗눈물점과 아랫눈물점은 눈물막을 눈물주머니에서 눈물관, 코눈물관으로 빠져나가게 한다.

눈물의 생산-신경분포

눈물생산은 자율신경계의 지배를 받는다.

눈물샘, 안구주위 구조물과 안구로부터의



수입신경 정보는 삼차신경과 권골신경의 눈쪽가지, 삼차신경의 상악가지에 의해 조절된다. 눈물생산과 관련된 반사는 앞쪽 각막기질층에 분지하는 삼차신경의 신경말초를 자극하여 일어난다. 부교감신경계는 눈물계의 수출신경을 조절한다. 부교감신경계의 신경섬유는 안면신경절로 향한 뒤 권골신경과 함께 눈물샘에 분포한다.

눈물의 생산 - 눈물막

눈물막(precorneal tear film, PTF)은 세개의 층으로 되어있다. 메이보미안선은 가장 표층의 지질막을 생산한다.

이 지질막은 물층의 증발을 막고, 눈물막이 퍼지게 하며 안검연으로 흘러넘치는 것을 막는 역할을 한다. 중간층은 물층은 PTF의 주를 이룬다. 눈물샘에서 물층의 50~70%를 생산하고 나머지 30~50%는 셋째눈꺼풀샘에서 생산한다(그러므로 "cherry eye" 일 때에 셋째눈꺼풀을 제거하면 안된다!). 물층은 혈관이 분포하지 않는 각막에 산소와 영양분을 공급하며 각막 표면으로부터 대사산물을 제거하고 분진등을 씻어낸다. 또한 항생성분(IgA, lysozyme, lactoferrin)을 포함하고 있으며 각막과 결막표면의 수화를 유지시킨다. 가장 안쪽층인 점액층은 술잔세포에서 생산되어 음전하에 의해 각막과 결막 상피의 미세섬유에 부착됨으로써 각막 표면에 PTF가 퍼지도록 한다.

점액질은 이물질을 걸러 점액선(mucus strand)를 만들어 내안각으로 보냄으로써 눈을

청소한다.

KCS의 병인학

KCS는 PTF의 양적, 질적 부족에 의한 것이다. 선천적 무눈물샘(congenital alacrima)이거나 선천적 눈물선포의 저형성증(congenital hypoplasia of the lacrimal acini)은 소형견종(퍼그, 요크셔테리어)에서 드물게 발생하며 눈물막 생산이 완전히 결여되어 심한 건조를 일으킨다. KCS를 일으킬 수 있는 약물로는 sulfonamide, phenazopyridine의 전신투여, 국소마취와 전신마취제 등이 있다. 다른 원인들은 방사선 치료(supervoltage and megavoltage radiation therapy), 셋째눈꺼풀의 절제, 신경계 이상이 있으며 가장 흔히 면역매개성 눈물샘염이 있다. 각각의 원인들은 좀더 자세히 살펴보겠다.

약물치료에 의한 이차적 KCS

sulfonamide는 KCS를 일으키는 원인물질로 잘 알려져있다.

KCS를 일으키는 것과 관련된 sulfonamide 계로는 sulphadiazine, sulfasalazine과 trimethoprim-sulfonamide 합제 등이다.

발병과정은 sulfonamide계의 pyridine과 pyrimidine 고리에 포함된 질소가 눈물샘의 선포세포에 직접적인 독성으로 설명된다. KCS는 빠르면 첫주에서 장기치료시엔 약물을 끊고 7달 뒤에도 나타날 수 있다.

한 연구에서는 sulfonamide치료를 받은 개의 50%에서 KCS가 발생했다고 한다.

trimethoprim-sulphadiazine의 눈물계독성 효과(lacrimotoxic effect)는 12kg 이하의 개에서 가장 많이 발생했으며 특이체질을 생각한다 하더라도 이는 약물과용에 의한 것으로 보인다. sulfonamide계를 중단한 이후에 눈물샘 기능이 다시 돌아오는지의 예후는 좋지 못하다.

sulfonamide나 trimethoprim-sulfonamide로 치료받는 개에서는 치료전에 STT(Schirmer tear test)가 정상이어야 하며, 치료 중 1주일단위로 다시 검사를 해야한다. phemazopyridine hydrochloride는 수의에서는 잘 사용되지 않는 요로계 진통제이지만 개에서 KCS를 일으킬 수 있는 약물이다.

phemazopyridine은 그 구조에 질소고리리를 포함하고 있어서 눈물계독성이 있다.

phemazopyridine에 대한 임상연구에서 이 약물을 투여받은 개들에서 KCS가 발생하였고 조직학 연구에서는 phemazopyridine이 눈물샘과 셋째눈꺼풀샘의 분비상피세포에 섞여 결국 세포를 죽게한다고 밝혔다.

마취제와 전마취제들은 일시적으로, 24시간 까지, 눈물생산을 감소시킨다. 짧은 마취(2시간 이내)는 눈물의 기능이 빨리 되돌아오고, 좀 더 긴 마취(2시간 이상)를 하거나 atropine과 같은 항콜리너직 약물을 사용한 개에서는 눈물생산이 정상으로 돌아오는데 더 오래 걸린다.

halothane이나 methoxyflurane 등의 호흡 마취는 한 시간 마취 후에 눈물생산량이 0에 가까울 만큼 눈물생산을 감소시킨다.

최근에는 마취하는 동안 보호용 안연고를 매 90분마다 점안하도록 권장되고 있다. 국소

마취제(proparacaine 등)는 눈물반사 감소시킴으로써 눈물생산을 감소시킨다. STT의 결과는 거의 정상의 절반에 가까울 수 있다. 국소적으로나 전신적으로 사용한 atropine은 눈물샘에 대한 부교감신경억제(parasympatholytic) 효과로 인해 눈물생산을 감소시킨다. 전신으로 흡수되기 때문에 눈물생산은 양안에서 감소할 수 있다.

눈물생산을 감소시키는 다른 약물로는 antihistamine과 etodolac이 있다. 부교감신경억제성을 갖는 H1수용체 길항제는 눈물샘으로부터 눈물분비를 감소시킨다.

최근 한 보고에서 etodolac을 투여한 개에서 KCS가 발생했다고 한다. 보고된 케이스는 치료를 시작한지 한달내에 발생했다고 한다. 한달 이내에 치료를 중단했을 경우, 정상 눈물생산으로 돌아오는 예후는 좋았다. 그러나, 오랜 기간 etodolac을 투약한 개에서는 예후가 좋지 않았다. 이와 관련된 임상적 시도는 보고되어 있지 않다. KCS는 이제 etodolac의 부작용으로 포함되어있다.

방사선치료

코와 머리의 종양을 치료하기위한 방사선 치료는 눈물샘과 메이보미안선, 결막술잔세포를 손상시킨다.

이로인해 양적, 질적인 눈물부족을 가져온다. supervoltage와 megavoltage 방사선치료 모두 KCS를 가져오며 치료반응이 좋지 않다.

방사선치료에 따른 KCS의 임상증상은 치료 후 2~3개월에 나타날 수 있다.

셋째눈꺼풀 제거에 의한 KCS

셋째눈꺼풀로 인해 KCS가 발생하게 되는 데는 두 가지 원인이 있다. (1)수술적 치료를 하지 않은 만성 돌출증과 (2)수술적 절제(의인성)이 그것이다. 셋째눈꺼풀샘은 눈물의 30~50%를 생산한다, 때문에 이 부분을 잃는 것은 KCS에 걸릴 위험이 있는 개에서 주요한 문제가 된다.

KCS에 대한 선행조건을 가지지 않은 품종에서라도 절제는 눈물생산을 감소시켜 임상적으로 질병을 일으킬 수 있다. KCS와 셋째눈꺼풀 돌출증(cherry eye)을 모두 가지는 품종으로는 American Cocker Spaniel, Lhasa Apso, Bulldog, Miniature Schnauzer가 있다.

셋째눈꺼풀 절제 후 바로 KCS가 나타나는 것은 아니며 약 4, 5년 이후에 나타난다.

KCS의 신경학적 원인

눈물샘에 분비하는 신경의 손상은 KCS를 가져올 수 있다. 눈의 창상이나 삼차신경을 손상시키는 안구윗부분의 창상, 안면신경의 손상 - 특히 내이를 통해 일어난다 - 이 이러한 문제를 일으킬 수 있다.

신경마비성 KCS(Neuroparalytic KCS)는 안면신경마비를 일으키는 안면신경의 손상 때문에 발생한다. 신경영양성 KCS(Neurotropic KCS)는 각막 표면의 과민성감퇴화를 가져오는 삼차신경의 손상에 의한 것으로 반사적 눈물의 형성을 감소시키고 영양요소(tropic factor-growth factor)를 잃게한다.

신경원성 KCS(neurogenic KCS)는 수출성 부교감신경로에 손상이 있을 때 발생한다. 접형구개 신경절(ptyerygopalatine ganglion)의 근위부가 손상되었다면 비점막건조증(xeromycteria)도 병발할 것이다. 드물게 자율신경계에 영향을 주는 질병인 자율신경이상증(dysautonomia)도 전신의 이상과 더불어 눈물과 침샘의 분비를 감소시킬 수 있다.

KCS의 다른 원인들

개디스탬퍼 바이러스의 감염이 KCS를 일으킬 수 있다. 다른 감염성 원인으로는 만성 안검결막염과 다른 안구 표면의 감염 등이 있다.

특히 감염으로 눈물샘의관이 막힐경우가 있다.

양적 눈물부족으로 인한 임상증상

KCS에 의한 임상증상은 질병에 걸린 기간에 따라 다르다. 심한 건조를 동반한 급성인 경우에는 급성 통증과 안검경련은 물론 축성각막괴양(axial corneal ulceration)을 보인다. 이러한 경우에 분비물이 종종 점액농성에서 화농성이며, 빨리 적극적으로 치료하지 않을 경우 각막괴양이 계속 진행되어 천공되기도 한다. 더 흔히 나타나는 증상은 점액성 분비물을 동반한 만성 결막충혈이다.

이러한 비특이적인 임상증상 때문에 KCS가 오진되거나 적절한 치료를 하지 않게된다. 시간이 지나면서 분비물은 더 점액농성이 되는데 이는 세균총의 균형이 정상 세균총(*Staphylococcus sp*)은 줄어들고 -hemolytic *Streptococcus*, coagulase positive

Staphylococcus, gram negative coliform, Pseudomonas 등의 비정상적인 미생물쪽으로 바뀌기 때문이다. 술잔세포도 비대해져서 비정상적인 분비물에 점액을 더하게 된다.

각막은 윤기가 없어지고 불규칙해지며 부종과 색소침착, 혈관화가 발생하고 섬유화되는 부분이 나타나고 궤양도 생길 수 있다. 눈의 분비물이 쌓임으로써 눈 주위 피부도 염증이 생겨서 안검경련을 일으킬 수 있다.

양적 눈물부족으로 인한 KCS에서 조직학적 변화

KCS에서 급성의 임상증상은 조직학적으로 혈관화와 각막과 결막 상피의 얇아짐을 동반한 상피의 변성이 특징적이다. 이러한 변화들은 눈물의 osmolarity 증가와 각막, 결막 표면의 탈수에 의한 것이다. 정상적인 각막은 혈관이 분포하지 않기 때문에 이런 급성의 변화들은 궤양이 발생한다면 각막기질의 손실을 가져온다. 만성화되면서 각막상피는 두꺼워지고 각화된다.

멜라닌 알갱이들이 각막 상피와 기질 전반에 침착되어 점점 진해진다. 앞쪽 기질은 혈관이 침투하고 임파구-형질세포성 염증이 발생한다.

양적 눈물부족으로 인한 KCS의 진단

병력, 임상증상, STT 결과로 대부분의 양적 눈물부족으로 인한 KCS의 진단이 가능하다.

질적 눈물부족은 이후에 논의될 것이다. STT는 눈물의 물성분 생산을 측정하는 준양적(semiquantitative) 시험법이다.

일반적으로 국소마취를 하지 않고 STT를 측정한다. 이것이 STT I으로 기본 눈물생산에 더하여 자극으로 인한 삼차신경의 촉진으로 발생한 반사적 눈물생산을 측정하는 것이다. STT II는 잘 쓰이지 않으며 국소마취를 해서 반사적 눈물량을 배제한 기본눈물량(basal tear formation)만을 측정한 것이다. STT I의 정상범위는 15~25mm/분이다. 정상범위 이하의 값일 때에는 다시 한번 측정해보고 그래도 낮게 나오고 임상증상이 있다면 치료를 고려해보아야 한다. 10~15mm/분으로 측정되면 초기 KCS로 생각하고 치료를 시작하며 다음에 설명한 것처럼 재검사 한다. 6~10mm/분으로 측정되면 경증에서 중등도의 KCS로 진단하며 6mm/분 이하일 때에는 심한 정도이다. 국소적 atropine 처치는 STT값에 영향을 줄 수 있으므로 치료가 종료된 이후에 다시 측정해야 한다.

눈물생산을 측정하는 다른 방법으로는 phenol red test(PRT)가 있다.

이 방법은 더 새로운 것으로 널리 쓰이지는 않지만 STT와 마찬가지로 준양적 시험법이다.

pH 지시약인 phenol red에 적신 면사를 결막주머니의 배쪽에 위치시킨다. 15초 후에 실의 색이 변한 길이를 잰다. 정상치는 30~38mm/15초 이다. KCS는 대부분 양측성이다. 같은쪽의 콧망울의 가피가 있는 편측성 KCS는 신경학적 KCS임을 나타낸다. 외측 코샘은 눈물샘과 같은 신경이 분포하므로 코의 물분비가 억압되면 점액농성의 비말이 나오고 가피가 생긴다. STT 결과는 신경원성 KCS의 경우 의미가 없게 된다.

양적 눈물부족으로 인한 KCS의 치료

경증의 KCS의 경우에 국소적 항생제와 스테로이드제로도 반응이 있는 것처럼 보이나 이는 이런 약물의 유효기능 때문이며 약물처치를 중단하면 증상은 다시 발생한다.

눈물생산 감소에 의한 KCS의 치료는 (1)눈물생산의 자극, (2)생산이 증가할 때까지 눈물을 대용하고, (3)세균총을 재정착시키고, (4)염증을 감소시키는 것이다. 최근 몇 년간 두 개의 약물이 눈물생산을 자극하기 위해 사용되었는데, cyclosporine과 가장 최근의 tacrolimus가 그것이다. 두 약물 모두 세포복제 단계에서 interleukin 2의 합성을 막아 T-림파구의 세포분화를 방해한다.

cyclosporine (0.2, 1, 2%)은 원래 항생 기능이 있는 면역억제제로 생산되었던 약물로 cytokine의 생산을 억제한다. 경험에 의해 이 약물은 또한 prostaglandin의 생산도 억제한다는 것을 알았다. cyclosporine이 눈물생산을 자극하는 기전은 잘 알려지지 않았지만 cytokine에 대한 영향때문인 것 같다. 대부분의 KCS가 치료 14~16이면 cyclosporine에 반응하며 치료에 불응성인 경우에는 2달까지도 처치가 필요하다.

따라서, cyclosporine은 치료의 필요조건에서 4분의 3을 만족시킬만큼 KCS에 있어 뛰어난 약물이다. tacrolimus (0.02~0.03%)는 cyclosporine와 동일한 면역학적 작용을 하지만 그보다 20~50배의 효능을 지녔다. KCS중

난케이이는 높은 농도의 cyclosporine이나 tacrolimus에 반응하기도 한다. cyclosporine과 tacrolimus는 면역매개성 KCS인 경우에 평생 사용될 수 있다.

눈물 대체물은 다양하지만 임상가의 선호도에 따라 선택되기도 한다. 전통적인 눈물 대체물로는 인공누액과 연고가 있다. 액체는 습기를 주지만 각막을 적절히 보호하기 위해서는 매 20~60분마다 적용해야한다. 눈물이 고장성일수록 눈물 대체물질은 저장성이 추천된다.

cyclosporine에 반응하지 않는 신경원성 KCS는 pilocarpine의 복용이 도움이 될 수 있다. 이것은 직접적인 부교감신경흥분성 약물로 눈물분비와 코분비샘을 자극한다. 안과용 2% pilocarpine을 처음엔 2방울씩 3일간 하루에 2회 복용하는 것으로 시작하여 또 3일간은 점적할 때마다 한방울씩 증가시킨 뒤, 개가 아픈 증상(구토, 설사, 유연)을 보이거나 눈물과 코분비물이 증가할 때까지 이를 계속한다. 끈기를 가지고 해야한다, 이것은 몇주에서 몇 달이 걸릴 수 있다. 세포학적으로 세균의 과성장이 관찰되거나 각막궤양이 있을 경우에는 국소적 항생제를 사용할 수 있다.

tetracycline(혹은 doxycycline)을 niacinamide와 함께 복용하는 것은 이들의 면역완화작용으로 인해 KCS에서 사용해보면 한다. tetracycline과 niacinamide의 용량은 작은 개(35kg이하)에서 하루 세 번 250mg이고, 큰 개(15kg이상)에서는 하루 세 번씩 500mg 이다. 약효는 다양하다.

심한 결막염과 안검염이면서 각막궤양이 없는 경우에 국소적 코르티코스테로이드를 사용할 수

있다. cyclosporine과 tacrolimus는 본질적으로 면역억제여서 면역억제 목적으로 코르티코스테로이드가 필요하지 않다. 어떤 KCS의 경우, 특히 약물(sulfa, etodolac)로 발생한 경우에는 약물처치에 반응하지 않는다. 이러한 경우 이하선 이식과 같은 수술적 치료로 효과를 볼 수도 있다.

질적 눈물부족에 의한 KCS의 원인과 임상증상

눈물막의 지질이나 점액 부분의 이상에 의해 이런 종류의 KCS가 발생한다. 이환된 메이보미안선은 이온화가 높은 지질을 만들어 눈물의 비이온화 지질막을 파괴하고 정상적인 눈물막의 기능을 상실한다. 이로 인해 물층이 너무 빨리 분산된다. 더욱이 이런 비정상적인 질질은 직접적으로 상피세포에 독성을 갖는다. 메이보미안선에 세균(*Staphylococcus sp.*)이나 곰팡이(*Candida, Malassezia sp.*)가 감염되면 안검연의 안검염과 안검결막염, 메이보미안선염을 일으킨다. 다른 원인으로는 전신성 지루성피부염(generalized seborrhea), 낭창성홍반증(lupus erythematosus), 수포성유천포창(bullous pemphigoid), 메이보미안선의 비정상적인 발달과 고양이에서는 안검무형성증 등이 있다. 점액결핍은 눈물막을 불안정화시켜, 각막건조를 일으킨다. 점액결핍의 특이적인 원인으로는 술잔세포를 파괴시키는 감염성 혹은 면역매개성 질환이 있다.

다른 원인들로는 궤양성 결막질환 이후 심한 반흔형성과, 결막의 편평화생(squamous

metaplasia)을 일으켜 결국 술잔세포를 파괴시키는 비타민 A 결핍증 등이 있다. 메이보미안선의 질환인 경우는 임상적으로 다양하다. 급성 메이보미안선염은 안검연이 부풀고 메이보미안선이 확실히 막혀있다. 이런 산립종은 각막 표면을 자극하고 만성각막염이나 각막궤양과 같은 손상까지 줄 수 있다.

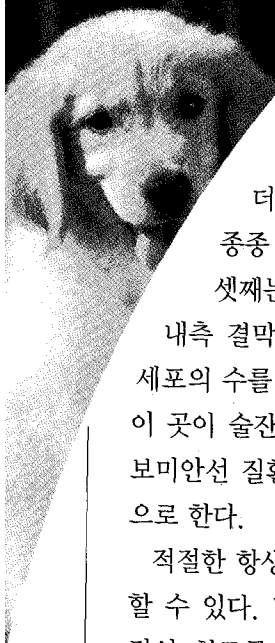
술잔세포의 이상과 눈물막의 점액층 손실이 있는 경우에 rapid tear breakup time을 가져온다. 각막 표면은 또한 보기에는 윤이나 보이지만 확실히 불규칙하거나 궤양이 있다.

질적 눈물부족으로 인한 KCS의 진단과 치료

점액과 지질 결핍 모두 물층은 적당할 것이다. 따라서 STT는 영향을 받지 않는다. 안검연과 메이보미안선을 자세히 검사하기 위해 확대할 필요가 있다. 피부점막 연접부의 충혈이 있는 부근 안검연과 마르고 가피화된 삼출물은 메이보미안선의 질환을 나타내어준다. 산립종은 육아종성 침윤이 있는 만성적 메이보미안선염일 때의 증상이다.

비정상적인 메이보미안선의 분비물은 두껍고 불투명하며 치약같이 보인다. 호기성 세균이나 이스트의 배양이 이런 경우에 지시된다. 점액결핍은 tear break-up time(BUT)으로 가장 잘 진단할 수 있다. BUT는 각막 표면이 균질한 눈물의 도포를 유지하는 정도를 평가하는 것이다.

형광염색을 각막 표면에 한 방울 떨어뜨리고 안검은 열어둔다. 마지막으로 안검을 깜박였던 시점부터 첫 번째 dry spot이 나타날 때까지의



시간을 기록한다. 코발트 블루 필터가 유용하다.

정상의 BUT는 20초 이상이다.

더 짧은 BUT는 점액결핍을 나타내며 종종 5 이하인 때도 있다.

셋째눈꺼풀과 아랫눈꺼풀 사이의 아래쪽 내측 결막구석에서 결막을 생검해서, 술잔 세포의 수를 세면 점액결핍을 더 잘 알 수 있다. 이 곳이 술잔세포가 가장 밀집된 곳이다. 메이보미안선 질환의 치료는 미생물의 배양을 기준으로 한다.

적절한 항생물질은 국소적, 전신적 모두 사용할 수 있다. 만성인 경우에는 간헐적으로 집중적인 치료를 하거나 낮은 수준으로 지속적인 치료를 필요로 한다. 주기적으로 농축된 물질을 짜낼 필요가 있다.

메이보미안선의 파열에 이은 이차적 육아종성

안검염이 있는 중증의 경우에는 전신적인 코르티코스테로이드제와 습포 마사지나 산립종의 수술적 소파술을 쓸 수 있다. 지질 대체물질로는 petrolatum, mineral oil, liquid lanolin이나 이들을 연고형태로 혼합한 것이 있다, 혹은 이 연고에 항생제나 항생제-코르티코스테로이드를 합제해서 메이보미안선염이 나올 때까지 지질을 대체할 수 있다. 점액결핍은 치료하기가 더 어려운데 왜냐하면 코르티코스테로이드 치료가 필요한 염증과 이것이 금지되는 각막궤양이 병발하기 때문이다. 따라서 각막궤양이 있으면 여기에 집중치료를 하고 국소적인 점액유사성 눈물 대체물질을 사용하면 된다. 앞서 조사에서 cyclosporine이 점액 생산을 증가시키는 것으로 나타났기 때문에 점액결핍인 경우에도 사용할 수 있다. **대수**

