

개에서 발생한 비정형의 결절성 육아종성 상공막염 1례

김태현 · 정만복 · 박신애 · 김원태 · 김세은 · 박영우 · 안재상 · 김형진* · 장진화** · 김대용* · 윤정희** · 서강문¹
서울대학교 수의과대학 · BK21 수의과학연구인력양성사업단 · 안과학교실 · *병리학교실 · **영상의학교실

(게재승인: 2009년 12월 09일)

Atypical Nodular Granulomatous Episclerokeratitis in a Dog

Tae-Hyun Kim, Man-Bok Jeong, Shin-Ae Park, Won-Tae Kim, Se-Eun Kim, Young-Woo Park, Jae-Sang Ahn,
Hyung-Jin Kim*, Jin-Hwa Chang**, Dae-Yong Kim*, Jung-Hee Yoon** and Kang-Moon Seo¹

Department of Veterinary Ophthalmology, *Veterinary Pathology, and **Veterinary Medical Imaging, College of Veterinary
Medicine and BK21 Program for Veterinary Science, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Abstract : A 5-year-old castrated male Cocker Spaniel was referred to Veterinary Medical Teaching Hospital of Seoul National University with a history of chronic conjunctival hyperemia and a fleshy corneal mass in the right eye. On ophthalmic examinations, it was observed that a well-vascularized fleshy mass at the dorsolateral limbus extended into the clear cornea. The lesion regressed by initial medications, including both topical and systemic corticosteroids, and topical cyclosporine A. However, the lesion relapsed and grossly infiltrated to cornea in a short period of time without improvement in spite of the immunosuppressive therapy, leading to the vision loss. The eye was enucleated and nodular granulomatous episclerokeratitis was confirmed on histopathological examination.

Key words : nodular granulomatous episclerokeratitis, episcleritis, dog.

서 론

상공막은 안구결막 아래에서 공막을 덮고 있는 느슨한 결합조직으로서(8) 콜라겐, 섬유모세포, 멜라닌세포 등으로 구성되어 있으며, 해부학적으로는 공막의 가장 바깥층을 이루는 조직이다(11). 상공막염은 이러한 상공막 및 그 주변조직에 발생한 염증으로서, 대부분 면역매개성 질환으로 여겨지고 있다(8). 이러한 상공막염은 임상증상 및 조직병리학적 특징에 따라 단순 상공막염과 결절성 육아종성 상공막염으로 구분된다(4). 단순 상공막염은 상공막이 결절성 병변을 보이지 않으면서 미만성으로 종창 및 충혈되는 증상을 보이는 반면, 결절성 육아종성 상공막염은 살점 같은 조직이 융기된 결절 양상으로 각막윤부에서 일어나 인접한 각막 기질층으로 침윤되는 특징적인 양상을 나타낸다. 또한 단순 상공막염은 많은 경우에 있어 자연 치유되기도 하며, 국소적 또는 전신적 corticosteroid 투여로 대부분 치료가 가능하다. 그러나 결절성 육아종성 상공막염은 비록 일부의 경우에서 완치되기도 하나, 대부분 진행성이며 장기간의 면역억제 치료가 지시된다(8).

현재까지 개에서 발생한 결절성 육아종성 상공막염에 대한 보고는 다수 있으며(1,3,5,10,13), 국내에서도 개의 상공막염의 발생 양상 및 치료에 따른 예후 분석에 대한 보고가 있다(9). 그러나 본 증례는 기존에 알려진 일반적인 결절성 육아종성 상공막염의 임상증상과는 다르게 병변이 각막 전반으로 침습하여 시력에 영향을 주었으며, 전형적인 면역억제 치료에도 불구하고 난치성으로 진행되어 안구적출술을 실시한 예이다.

증 례

병 력

5년령의 중성화 수컷 Cocker Spaniel이 약 3-4개월 전부터 진행된 우안의 각막 표면 이상 조직으로 서울대학교 부속동물병원에 의뢰되었다.

신체검사 및 안검사

전신 건강 상태는 양호하였다. 신경안과 검사 시 우안 각막 표면의 이상 조직에 의한 혼탁으로 인해 동공빛 반사 평가가 불가능하였다. 좌안의 동공빛 반사는 정상이었으며, 양안의 안검 반사, 혈박 반사, 각막 반사 모두 정상으로 확인되었다. 암실에서 세극등 생체 현미경 검사 시 (SL-202[®],

¹Corresponding author.
E-mail : kmseo@snu.ac.kr

Shin-Nippon, Tokyo, Japan) 우안에서 결막 충혈이 확인되었으며, 혈관이 잘 발달되어 있고 살점 같은 조직이 배외측 각막윤부에서부터 융기되어 각막 중심부를 향해 퍼져나가는 양상으로 관찰되었다. 또한 정상 각막 조직과의 경계부를 따라 발생한 각막 부종 및 혼탁도 확인되었다(Fig 1A). 압평 안압계를 이용한 안압 측정 시 (TonoPen XL®, Mentor, Norwell, MA, USA) 우안 18 mmHg, 좌안 15 mmHg 로 양안 모두 정상이었다. 안초음파 검사 시(Sonoace 9900®, 메디슨, 홍천, 대한민국) 우안에서 각막 외측의 저에코성 실질 조직의 증식을 확인하였다(Fig 1B). 미세침 흡인 세포검사에서는 다수의 적혈구와 소수의 백혈구 및 유핵 편평 상피세포 외에는 유의적인 세포가 확인되지 않았다.

치 료

이와 같은 검사 결과에 의한 감별진단으로 우선순위에 따라 결절성 육아종성 상공막염, 만성 표재성 각결막염 및 각막이나 공막의 종양성 질환들을 포함하였다. 진단에 따른 처방으로 cyclosporine A 안연고(Opticare®, Cipla, Mum dai, India)

매일 2회, polymyxin B, neomycin, dexamethasone 합제(Maxitrol®, Alcon Inc, Puurs, Belgium) 매일 4회, fluorometholone 안약(오큐메토론®, 삼일제약, 안산, 대한민국) 매일 4회, 그리고 인공눈물제제를 수시 점안하였다. 또한 전신적 스테로이드 처치로서 prednisolone(대우 프레드니솔론 정®, 대우약품공업, 부산, 대한민국) 2 mg/kg을 매일 2회 14일간 경구 투여하였다.

2주 후 병변의 크기와 두께가 감소하였으며, 결막 충혈이 호전되었다(Fig 2). 이에 전신적 스테로이드는 점차 감소시켰고, 안약과 안연고는 동일하게 처방하였다. 4주 후 재진 시 병변이 처음 내원 시 보다 더 확장되었고 각막의 배측 부위가 팽윤되었으며 결막 충혈이 더 심해진 상태였다(Fig 3). 그러나 시력반사는 복측의 정상 각막을 통해 남아있는 상태였다. 이에 fluorometholone 안약 매일 4회 점안과 prednisolone 안약 매일 6회 점안으로 교체하여 처방하였다. 또한 gentamicin(국제젠타마이신 주®, 국제약품, 성남, 대한민국) 4 mg과 triamcinolone(유테노론 주®, 국제약품, 성남, 대한민국) 4 mg 합제를 결막하 주사하였다. 2주 후 재진 시 복외

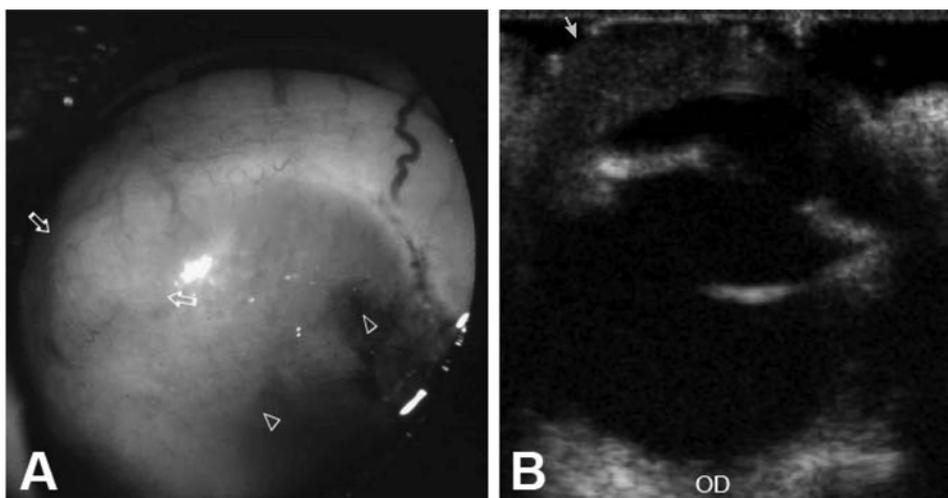


Fig 1. (A) The photograph of the right eye on first presentation. A well-vascularized fleshy mass (arrows) at the dorsolateral limbus extends from the limbus into the clear cornea (arrow heads). (B) Ultrasonographic image of the right eye shows the hypochoic parenchymal mass (arrow), which appears to communicate with the adjacent region of cornea and ciliary body.

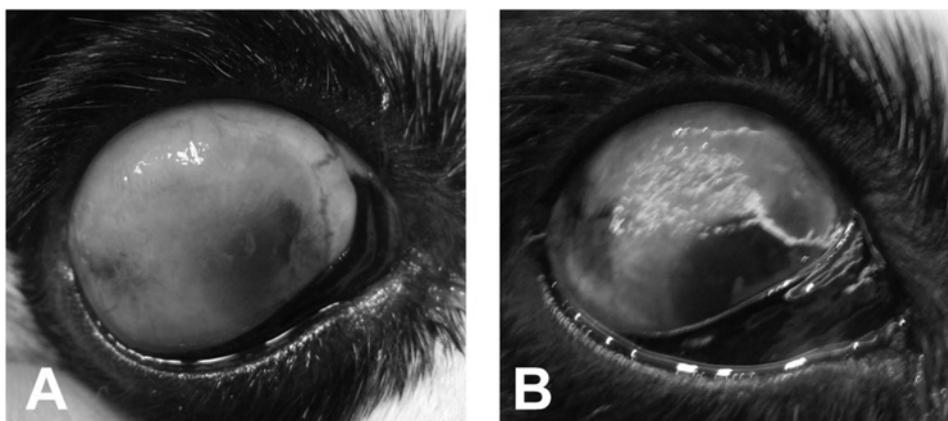


Fig 2. Two weeks after the first presentation (A), the lesion regressed partially in size and thickness (B).

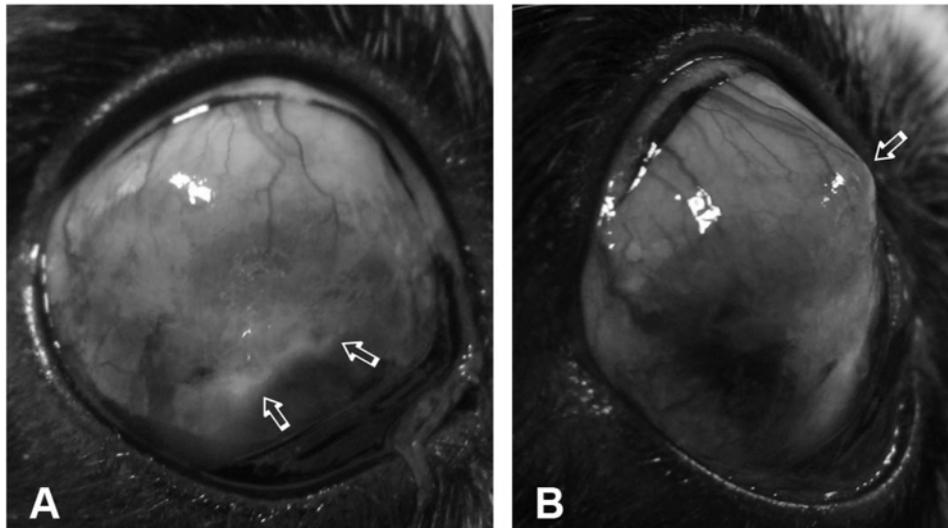


Fig 3. The size of the lesion was enlarged (A) and the dorsal part was bulged out (B) four weeks after the first presentation.

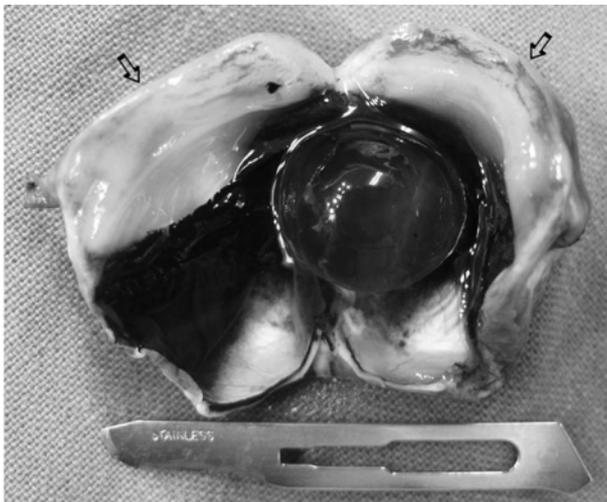


Fig 4. The affected eye was enucleated and sectioned sagittally. It was observed that the cornea (arrows) was severely thickened and lost its transparency completely.

측 각막윤부에서 새로운 종괴가 자라기 시작하고, 병변이 각막의 대부분을 덮는 양상으로 확장되어 각막 투명도가 완전히 상실되었음을 확인하였다. 이에 우안의 안구를 적출하여 병리 조직학 검사를 실시하였다.

안구 적출을 위해 전마취제로 tramadol(도란젠 주[®], 삼성 제약, 화성, 대한민국) 2 mg/kg과 diazepam(메로드 주[®], 동화약품, 대한민국) 0.2 mg/kg을 정맥주사하였다. Propofol(프로바이브 주TM, 명문제약, 화성, 대한민국) 6 mg/kg으로 마취를 유도하여 isoflurane(아이프란액[®], 하나제약, 화성, 대한민국)과 산소로 유지하였다. 항생제로 cefazolin(세파졸린 주[®], 비씨월드제약, 여주, 대한민국) 22 mg/kg과 소염진통제로 flunixin meglumine (Banamine[®], Schering-Plough animal health, NJ, USA) 0.5 mg/kg을 정맥주사하였다. 또한 술 후 부종 억제를 위해 dexamethasone(디나트륨인산덱사메타손 주[®], 휴온스, 화

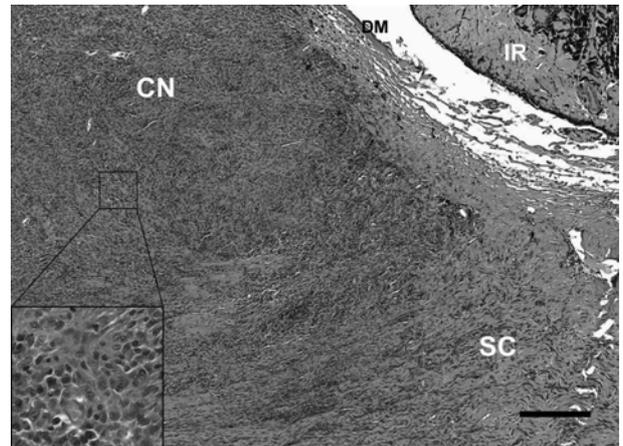


Fig 5. Histopathologic findings of nodular granulomatous episclerokeratitis in a 5-year-old castrated male Cocker Spaniel. Note severe thickening of the cornea and episclera due to diffuse and marked infiltration of mainly histiocytes with a few neutrophils, lymphocytes, plasma cells and fibroblasts. H&E. Bar = 200 μ m. *Inset:* Note the histiocytes and fibroblasts intermingled with lymphocytes, plasma cells and neutrophils. CN, cornea; SC, sclera; DM, Descemet's membrane; IR, iris.

성, 대한민국) 0.5 mg/kg을 정맥주사하였다. 그리고 마취 유도에서부터 회복까지 0.9% saline을 10 ml/kg/hr로 정맥내 점적하였다. 수술 방법은 일반적인 결막하 접근법 (subconjunctival approach)을 사용하였다.

병리 조직학 검사

적출된 안구를 시상 절단하여 육안적으로 검사하였을 때, 전체적인 각막 및 각막윤부 주변 조직이 매우 비후되어 있었으며, 안구 후방의 공막 일부는 상대적으로 얇아져 있는 양상이 관찰되었다(Fig 4).

병리 조직학 검사를 위해 안구조직을 10% 중성 포르말린에 고정시킨 후 일반적인 조직 처리 과정을 거쳐 파라핀에

포매하였다. 조직을 4 μm 의 두께로 박절한 다음 hematoxylin & eosin (H&E) 염색을 실시하여 광학현미경 하에서 관찰하였다. 병리 조직학 검사 결과, 각막 및 상공막 기질층은 미만성으로 다수의 조직구와 소수의 림프구, 형질세포 및 호중구, 그리고 섬유아세포들의 침윤으로 상당히 비후되어 있었다(Fig 5). 침윤된 세포들은 피막에 둘러싸여 있지 않았으며, 심한 침윤으로 인해서 기질 내 정상적인 콜라겐 섬유는 거의 관찰되지 않았다.

진 단

안검사, 치료에 대한 반응 및 병리 조직학 검사를 바탕으로 우안의 비정형 결절성 육아종성 상공막염으로 진단하였다.

고 찰

결절성 육아종성 상공막염은 Collie, Cocker Spaniel, Shetland Sheepdog에서 품종 소인이 있다(4). 특히 Collie 품종에서는 성별 소인 없이 2-5 연령 사이에 양측성으로 발생하였으며 대부분 제3안검을 포함하였다는 보고가 있다(10). 본 증례는 5 연령의 중성화 수컷 Cocker Spaniel에서 편측성으로 제3안검의 이환 없이 발생한 결절성 육아종성 상공막염이다.

결절성 육아종성 상공막염은 대부분 육아종성 병변이 외측 각막윤부에서 일어나 인접 각막 기질층으로 침습되는 임상적 특징을 나타낸다(4,8,11). 그러나 본 증례는 각막윤부를 포함한 상공막으로부터의 결절 양상뿐만 아니라, 각막으로의 침습이 전반적으로 이루어져 있었다. 이러한 각막윤부를 포함하여 주변 조직으로 침습하는 종괴 양상의 병변 시 고려해야 할 질환으로는 증식성 염증 반응, 결합 조직의 종양(원발성 섬유종 및 흑색종, 전신 림프육종에 의한 속발성 각막 림프육종 등), 결막이나 각막의 편평 세포 암종 및 결절성 육아종성 상공막염 등이 있다(13). 그리고 결절성 육아종성 상공막염이 만성으로 진행되어 각막 기질층으로의 침습이 미만성으로 발생한 경우에는 만성 표층성 각막염과의 감별도 육안 소견만으로는 어려울 수 있다. 따라서 결절성 육아종성 상공막염에 대한 확진은 약물 처치에 대한 반응 및 생검이나 안구 적출 후의 병리 조직학적인 소견을 바탕으로 이루어져야 한다(3).

결절성 육아종성 상공막염을 포함하는 개에서의 상공막염은 현재까지 병인체가 확인되지 않았으며 면역 억제 약물에 의해 임상 증상의 개선이 뚜렷하기 때문에 면역 매개성 질환일 것으로 여겨진다(2). 결절성 육아종성 상공막염의 주요 구성 세포 중 림프구는 전자 현미경 상에서 형태학적으로 T 세포인 것으로 보이며, 이러한 T 세포가 분비하는 림포카인에 의한 화학주성이 주요 발병기전일 것으로 여겨지고 있다(10). 따라서 T 세포를 억압하여 세포성 면역을 억제하는 cyclosporine A 국소 투여는 유효한 치료법이 될 것이다. 한편, corticosteroid의 점안이나 병변 내 또는 결막하 투여는 결절성 육아종성 상공막염의 장기적 치료에 있어 단독 사용만으

로도 효과가 있다고 밝혀져 있다(10). 본 증례 역시 prednisolone 전신 투여, dexamethasone 국소 투여, fluorometholone 국소 투여, cyclosporine A 국소 투여의 복합적 면역억제 요법으로 일시적인 호전을 보였다.

그러나 prednisolone 경구 투여를 중지한 이후부터 병변이 다시 악화되기 시작하였으며, 전신적인 면역억제제 투여 없이 국소적인 corticosteroid의 점안 횟수의 증가나 corticosteroid의 결막하 주사만으로는 호전되지 않고 재발하거나 새로운 병변이 발생하였다. 또한 본 증례의 결절성 육아종성 상공막염은 특징적으로 각막으로의 침습과 재발이 현저하여, 재발 후 비교적 단기간 내에 시력이 소실되었다. 이전 보고들에서도 결절성 육아종성 상공막염은 임상 증상의 특징뿐만 아니라 corticosteroid 치료 반응에 대해서도 다양한 경과를 나타내었다(3,7,10). 이러한 난치성 결절성 육아종성 상공막염의 치료는 corticosteroid 제제와 함께 azathioprine 경구투여를 고려해 볼 수 있다(3,4,7). Azathioprine은 purine 유사체로서 간에서 활성화되며 보조 T 세포(helper T lymphocyte)에 특이적으로 세포 독성 효과를 나타낸다(6). 적용은 처음 2 mg/kg 용량으로 10에서 15 일 간 하루 1 회 투여하며, 이 후 치료반응에 따라 효과가 있는 최소 용량으로 점감시킨다(12). 그러나 이러한 azathioprine은 골수억압에 의한 백혈구 감소증, 구토 및 혈액성 설사 등의 소화기계 장애, 급성 간괴사와 같은 간독성 등의 부작용을 나타낼 수 있다(6,7,10,12). 따라서 약물 사용 전뿐만 아니라 주기적인 혈액학 및 혈청학적 수치들을 평가하여 부작용에 대한 모니터링을 실시해야 한다(7,10). 본 증례 역시 corticosteroid에 대한 치료 반응이 떨어져 azathioprine 투여를 고려하였다. 그러나 각막으로의 미만성 침습과 그 진행성 양상으로 인해 위에서 언급한 종양성 질환들과의 감별이 지시될 뿐만 아니라 azathioprine의 부작용에 대한 위험과 그 모니터링에 대한 부담으로 인한 보호자의 요청으로 해당 안구를 적출하였으며, 병리 조직학 검사를 통해 결절성 육아종성 상공막염으로 확진하였다.

결절성 육아종성 상공막염의 병리 조직학적 특징은 상공막과 각막 기질층에 조직구, 림프구, 형질세포 등이 주요 세포군을 이루며 침윤되어 있고, 만성 육아종성 염증 소견을 나타내는 것이다(4,10). 각막과 결막의 상피는 영향이 없는 경우가 많으며(10), 일부에서 호중구의 침윤이나 분열상이 관찰된 경우도 있으나 특징적인 소견은 아닌 것으로 보고되었다(3). 또한 병변 내 혈관의 수나 지름이 증가하며, 혈관 주위로 다형핵 세포의 침윤이 동반되기도 한다(10). 그러나 이러한 조직학적 소견들은 병변의 발증 속도나 이환된 안조직의 범위, 치료 반응에 따라 다양하게 나타날 수 있다(3). 본 증례에서는 각막 및 상공막 기질층에 미만성으로 조직구와 섬유아세포들이 주요 세포들로서 침윤되어 있었고, 소수의 림프구, 형질세포 및 호중구가 혼합되어 있었으며, 분열상은 관찰되지 않았다. 이러한 병변의 주요 구성 세포들은 이전 보고들과에서와 크게 차이가 나지 않으며, 이를 통해 여러 종양성 변화들을 감별할 수 있었다. 또한 상공막과 각막 기질층의 육아종성 염증 상태를 나타내는 소견으로 인해 결절성

육아종성 상공막염으로의 진단이 가능하였다.

앞에서도 언급하였듯이 상공막염은 면역 매개성 질환일 것으로 생각되고 있으나, 정확한 병인론이나 면역기전은 대부분 밝혀져 있지 않다(2). 그리고 임상적 발증 양상과 치료에 대한 예후는 면역 능력의 개체차나 병변내 항원 자극성 차이 등에 의해서 다양하게 나타날 수 있을 것이다(2). 이러한 이유로 인해 본 증례는 강한 면역억제 처치에도 불구하고 병변이 각막에 전반적으로 침습되어 시력이 소실된 것으로 사료된다.

결 론

5년령의 Cocker Spaniel이 배외측 각막윤부에서부터 각막 중심부까지의 융기된 이상조직으로 내원하였고, corticosteroid 전신 및 국소 투여, cyclosporine A 국소 투여 등으로 임상 증상의 일시적인 호전을 보인 이후 재발되었으며 계속적으로 악화되었다. 결국 대부분의 각막에 육아종성 조직이 침습되어 완전히 시력을 상실하였으며, 안구적출술을 실시하였다. 결절성 육아종성 상공막염은 면역 매개성 질환으로 여겨지며, corticosteroid 등의 면역 억제 요법으로 관리가 가능한 질환이다. 그러나 본 증례는 전형적인 면역 억제 치료에도 불구하고 병변의 계속된 진행으로 인해 시력을 소실하여 안구적출술이 지시된 비정형의 결절성 육아종성 상공막염이다.

감사의 글

본 연구는 BK21 수의과학연구인력양성사업단과 수의과학 연구소의 지원에 의하여 이루어졌음.

참 고 문 헌

- Bellhorn RW, Henkind P. Ocular nodular fasciitis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1967; 150: 212-213.
- Breaux CB, Sandmeyer LS, Grahn BH. Immunohistochemical investigation of canine episcleritis. *Vet Ophthalmol* 2007; 10: 168-172.
- Dugran SJ, Ketring KL, Severin GA, Render JA. Variant nodular granulomatous episclerokeratitis in four dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1993; 29: 403-409.
- Gilger BC, Bentley E, Ollivier FJ. Diseases and surgery of the canine cornea and sclera. In: *Veterinary ophthalmology*, 4th ed. Ames: Blackwell Publishing. 2007: 690-752.
- Gwin RM, Gelatt KN, Jr RLP. Ophthalmic nodular fasciitis in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1977; 170: 611-614.
- Hemady R, Tauber J, Foster CS. Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory ocular disease. *Surv Ophthalmol* 1991; 35: 369-385.
- Latimer CA, Wyman M, Szymanski C, Winston SM. Azathioprine in the management of fibrous histiocytoma in two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1983; 19: 155-158.
- Maggs DJ. Cornea and sclera. In: *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. 4th ed. Missouri: Saunders Elsevier. 2008: 175-202.
- Park SA, Jeong MB, Kim WT, Kim SE, Park YW, Jee H, Kim DY, Seo KM. Episcleritis in dogs: 12 cases. *J Vet Clin* 2008; 25: 415-419.
- Paulsen ME, Lavach JD, Snyder SP, Severin GA, Eichenbaum JD. Nodular granulomatous episclerokeratitis in dogs: 19 cases (1973-1985). *J Am Vet Med Assoc* 1987; 190: 1581-1587.
- Ramsey DT. The sclera, episclera and corneoscleral limbus. In: *BSAVA manual of small animal ophthalmology*. 2nd ed. British small animal veterinary association. 2002: 156-161.
- Regnier A. Antimicrobials, antiinflammatory agents, and antiglaucoma drugs. In: *Veterinary ophthalmology*, 4th ed. Ames: Blackwell Publishing. 2007: 288-331.
- Smith JS, Bistner S, Riis R. Infiltrative corneal lesions resembling fibrous histiocytoma: clinical and pathologic findings in six dogs and one cat. *J Am Vet Med Assoc* 1976; 169: 722-726.