

Acanthamoeba 각막염의 조직학적 및 전자현미경적 소견

- 1에 보고 -

가톨릭 의과대학 임상병리학교실, ¹안과학교실

이희정 · 최영진 · 한태원¹ · 강석진 · 김병기 · 심상인

Acanthamoeba Keratitis: Microscopic and Ultrastructural Findings

- A case report -

Hee Jung Lee, Yeong Jin Choi, Tae Won Hahn¹, Seok Jin Kang,
Byung Kee Kim, and Sang In Shim

Departments of Clinical Pathology and ¹Ophthalmology, The Catholic University of Korea,
College of Medicine, Seoul 137-040, Korea

Acanthamoeba keratitis is uncommon and rarely reported in Korea. It has been reported in world literature as a very severe, progressive necrotizing stromal keratitis due to a non-parasitic free-living amoeba. It is frequently associated with minimal corneal trauma especially from contact lens but sometimes occurs in patients without any past history. We report a case of acanthamoeba keratitis without a specific past history in a 42-year-old man. Light and electron microscopy demonstrated severe stromal keratitis with numerous thick-walled cysts, 10~15 μ m in diameter, scattered in the superficial and deep stroma. Because this keratitis is most often mistaken for fungal, bacterial or herpetic keratitis, early confirmatory diagnosis by direct smear, biopsy or culture is essentially required for the prevention of visual loss or devastating eyeball loss. (Korean J Pathol 1998; 32: 466~469)

Key Words: Acanthamoeba keratitis, Free-living amoeba

서 론

Acanthamoeba는 원충류로서 다양한 환경에서 발견되는 free-living amoeba이며 acanthamoeba에 의한 각막염은 1973년도에 처음 보고된 후^{1,4} 전 세계적으로 그 보고가 점차 증가되고 있다.¹ 그러나 국내에서의 보고는 극히 드문 실정이다. Acanthamoeba 각막염이 사람으로 전달되는 주요 경로는 각막의 외상, 오염된 물 또는 콘택트렌즈에 의한 경우가 많은데 특히 최근에는 콘택트렌즈의 착용이 증가하면서 그로 인한 발생도 증가하는 추세이다.^{1,5~7} 그러나 Acanthamoeba 각막염의 드문 발

생과 임상 경험의 부족으로 정확한 진단이 내려지지 못하거나 오진되는 경우가 흔하며 이 경우 치료가 적절히 이루어지지 않으면 심한 후유증을 남길 수도 있다. 최근 저자들은 42세 남자에서 특이한 기왕력 없이 좌안의 각막 궤양을 동반한 acanthamoeba 각막염 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 42세된 남자로 특이한 과거력 없이 좌안에 각막 궤양이 발생하여 타병원에 내원하였다. 궤양 치료중 이차적으로 녹내장이 발생하여 보존적 치료요법을 시행받았으나 증세의 호전이 없어 6개월후에 본원에 내원하여 약제 치료후 부분전층 각막이식술을 시행받았다. 검안경 소견상, 심한 각막의 혼탁이 관찰되었고 주변 각막에서 신생혈관 형성이 다수 관찰되었다. 육안 소견

접 수: 1998년 1월 8일, 게재승인: 1998년 4월 23일
주 소: 서울시 서초구 반포동 505번지, 우편번호 137-040
강남성모병원 임상병리과, 이희정

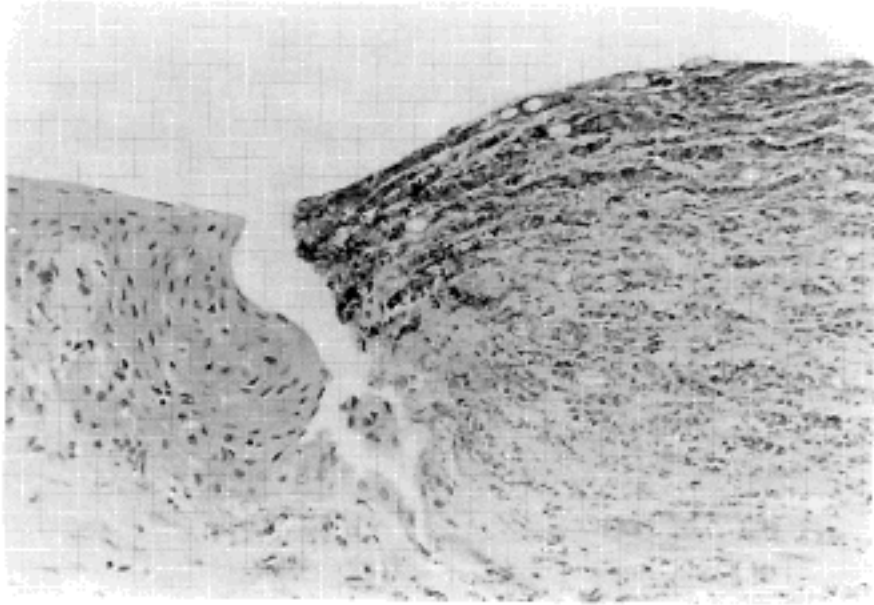


Fig. 1. Partial penetrating keratoplasty specimen shows ulceration, acute inflammatory cell infiltration and necrosis throughout the whole layer of the stroma.

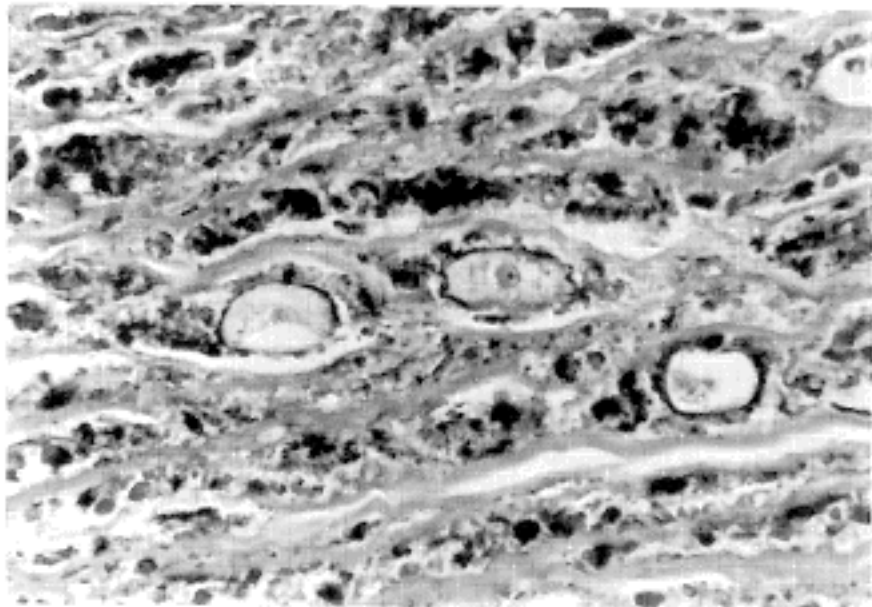


Fig. 2. Many encysted free organisms of acanthamoeba are present in the corneal stroma. They are round, polygonal or crescentic organisms having single nucleus and abundant cytoplasm. Marked stromal cellular infiltrates with necrotic debris are present around the encysted organisms (Masson-trichrome).

상, 절제된 각막은 생검 조직으로 0.5×0.3 cm 크기였으며 불투명하였고 황녹색의 작은 결절들이 여러개 관찰되었다. 광학현미경 소견상, 각막의 실질 전층을 침범하는 궤양이 관찰되었고 기질내에는 광범위한 괴사와 함께 다수의 다핵구 침윤이 관찰되었다 (Fig. 1). 고배율 소견상 다수의 포낭이 관찰되었는데 특히 Masson-trichrome 염색에서 포낭벽이 녹색으로 진하게 염색되었다. 이들은 대부분 빈 공간으로 보였으나 일부에서는 포낭내 유기체가 관찰되었다. 유기체는 한개의 핵을 가지면서 H&E 염색상 호산성으로, Masson-trichrome 염색상 녹색으로 (Fig. 2), Giemsa 염색에서는 푸른색으로 세포질이 염색되었다. 전자현미경 소견상 포낭은 10~15 μm 크기로 내포낭층 및 외포낭층 두층의 벽으로 구성되어

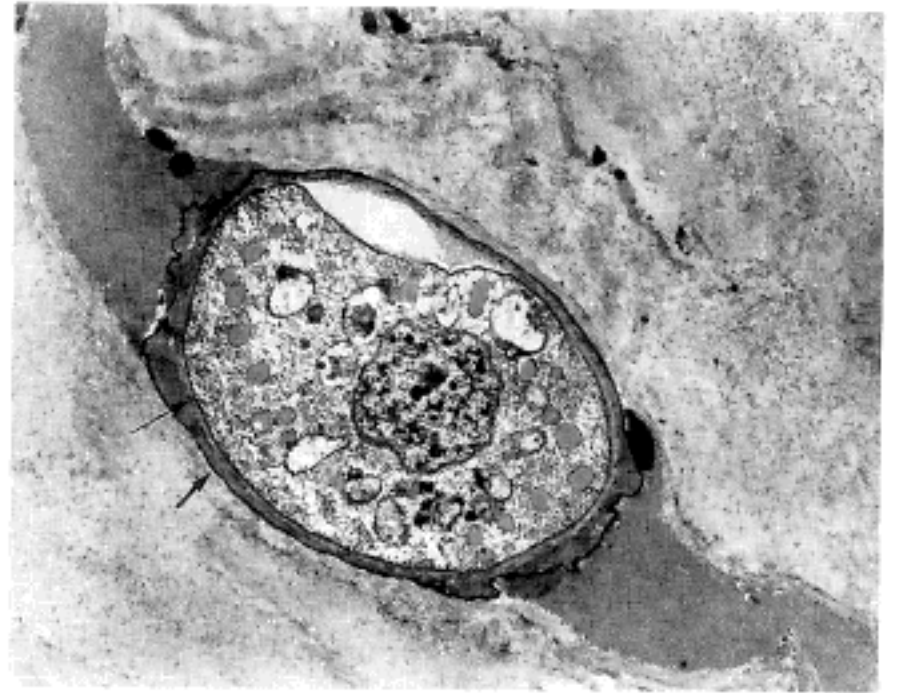


Fig. 3. Electron micrograph demonstrates a relatively intact encysted acanthamoebic organism, 10~15 μm in diameter, having single nucleus. There are two layers of cyst wall, inner endocyst layer (thin arrow) and outer ectocyst layer (thick arrow) (×11,000).

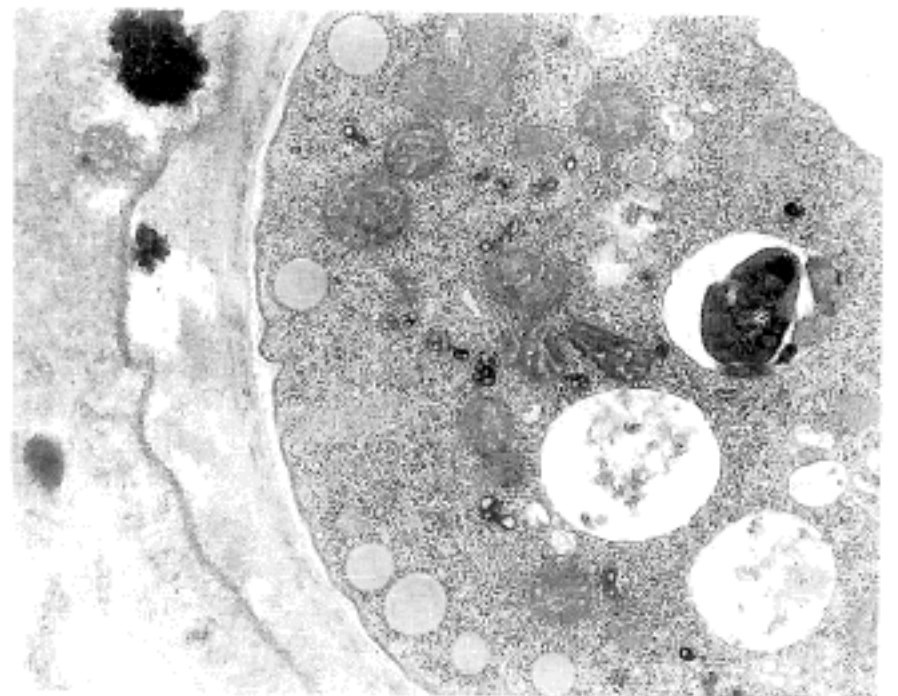


Fig. 4. The cytoplasm of acanthamoeba demonstrates some lipid vacuoles, mitochondria, lysosomes and background free ribosomes (×26,400).

있었다. 이러한 포낭내에는 중앙에 하나의 핵을 갖는 유기체가 관찰되었는데 핵막은 뚜렷하였고 염색질은 heterochromatic 하였으며 일부에서는 핵소체도 뚜렷하게 관찰되었다. 일부 세포막이 내포낭층과 분리되어 이는 유기체 변성의 초기변화로 생각되었다 (Fig. 3). 유기체의 세포질내에는 사립체가 소량 관찰되었고, 지방공포, 유리 리보솜체 및 용해소체는 흔히 관찰되었다 (Fig. 4). 일부에서는 유기체의 변성이 심해지면서 세포막이 내포낭층에서 완전히 떨어져나와 심하게 위축되었고 세포내 소기관들도 심하게 변성되어 있었다.

환자는 수술전 및 후에 PHMB (Polyhexamethylene big-

uanide)와 ofloxacin 등의 점안 항생제, Fluorometholone 점안 스테로이드 및 전신적인 Intraconazole을 투여하였으며 현재까지 6개월간의 추적 기간동안 재발은 관찰되지 않고 있다.

고 찰

Acanthamoeba는 원생동물로서 Acanthamoeba 속에 속하며 현재까지 사람의 각막에서 발견된 종류로는 *A. castellanii*, *A. culbertsoni*, *A. polyphaga*, *A. hatchetti*, *A. rhyodes*, *A. lugdunensis*, *A. griffini* 등이 있다.¹⁻³ Acanthamoeba 각막염은 1973년도에 사람에서 처음 보고되었는데 목축업자인 59세 남자로서 안구의 손상이 있으면서 오염된 물과 접촉한 과거력을 갖고 있었다.¹⁴ 이들은 다양한 환경에서 발견되는데 호수, 토양, 먼지 등에서 발견되나 그외에 공공식수나 염소 처리된 수영장의 물, 해수에서도 발견되며 생존에 적절한 온도는 37°C 정도이나 온도가 낮게는 -20°C 높게는 42°C까지도 생존가능하며, pH 3.9~9.75, 0.85%의 NaCl의 극한 상황에서도 생존할 수 있다고 보고되어 있다.¹ Acanthamoeba는 활동상태에 따라서 영양형 (trophozoite)과 포낭 (cyst)의 두 기로 나뉘어지며 주변환경이 적절할때는 영양형으로 존재하지만 환경이 불리해지면 포낭으로 형태의 전환을 보이게 된다. 이러한 영양형의 크기는 16~47 μm (평균 23 μm)이며 모양은 불규칙하고 중앙에 하나의 핵을 가지며 세포막에는 섬세하고 가는 acanthopodia와 함께 pseudopodia를 가지고 있다. 반면 포낭은 크기가 10~25 μm 이며 바깥쪽의 외포낭벽 (ectocyst)과 안쪽의 내포낭벽 (endocyst)의 두층의 벽으로 구성되어 있다.¹

이러한 아메바성 각막염은 주로 면역기능이 정상인 건강한 사람에게서, 남녀 동등한 비율로 이환되며 대개 일측성으로 발생한다.⁵ 주된 위험 인자로는 오염된 물이나 토양에의 노출, 각막의 외상 또는 콘택트렌즈 사용이며 이중 대부분이 연성 콘택트렌즈에 의한 경우이다.¹⁵⁻⁷ 현재까지 병인으로서 콘택트렌즈의 역할이 아직 확실하지는 않지만 렌즈자체가 오염의 원인으로 작용하거나 렌즈에 의한 각막의 손상이 유기체의 침입 통로로 작용하는 것으로 알려져 있다.¹

Acanthamoeba의 임상증상은 심한 안구 통증, 이물감, 수명 (photophobia), 안검경련과 시력의 저하이며 대부분 임상 징후에 비해 훨씬 더 심한 통증을 호소하는 것이 특징이다. 검안경소견상 초기에는 각막 상피의 불규칙성과 수상 (dendritiform)의 변화를 보이며 이들은 각막의 중심부에 솟아있는 양상이며 상피는 젤라틴 양상으로 관찰된다. 후기에는 전방 실질침윤, 반월을 형성하고 그 후 좀 더 경계지면서 융합성인 환형 침윤이 관찰된다.¹⁵⁻⁷ 때때로 acanthamoeba 포낭이 관찰되기도 하고 소수에서는 방사성 각막 신경염도 관찰된다.

임상적으로 감별진단이 매우 중요한데 바이러스나 세균 또는 진균에 의한 각막염과의 감별이 매우 어렵다.

Acanthamoeba 각막염은 단순포진 바이러스에 의한 각막염으로 오진되는 경우가 많은데¹⁵⁻⁶ 이 경우 아메바성 각막염의 위험인자인 각막의 외상, 오염된 물이나 토양에의 노출, 콘택트렌즈 사용의 경향이 뚜렷하지 않은 점과 수상의 병변이 궤양성인 점으로 감별이 가능하다. 외상의 과거력이 있으면서 진균성 및 세균성 각막염이 만성적으로 동반된 경우도 아메바성 각막염과 유사한 양상을 보일수 있으나 심한 통증, 방사성 각막신경염 그리고 환형침윤이 없는 점 등으로 감별할 수 있다. 이러한 acanthamoeba 각막염은 증상이 심하고 점차 악화되어 실명까지 유발할 수 있기 때문에 조기 진단과 예방은 무엇보다도 중요하다.

Acanthamoeba의 진단을 위해서 현재 여러 가지 방법이 사용되고 있는데 신속한 동정을 위해 추천되는 가장 손쉬운 방법은 감염된 조직을 이용한 wet-mount 검사법이며¹ 각막의 찰과 표본 (scraping)이나 생검조직으로 세포진검사를 할 수도 있다. 이들 검체에서 Acanthamoeba의 존재는 Gram, Giemsa-Wright 또는 Wheatly trichrome 염색을 통하여 동정되는데, Giemsa 염색에서는 영양형과 포낭 모두 보라색으로 염색되며, Masson-trichrome 염색에서는 영양형의 세포질과 포낭벽은 녹색으로 핵은 붉은색으로 염색되고, Calcofluor white 염색후 형광현미경을 사용하면 포낭벽은 녹색으로 영양형은 붉은색으로 염색 되는 것을 관찰할 수 있다.⁵ 그외 각막의 찰과 표본이나 생검조직 또는 콘택트렌즈 및 여과된 콘택트렌즈 보존 용액을 35°C에서 7일간 배양하면 Acanthamoeba의 영양형도 관찰가능하게 되어 확진이 가능하다.¹⁵

Acanthamoeba 각막염의 광학 현미경 소견으로 보고된 것들은⁷ 스테로이드나 항생제의 치료 후에 얻은 표본으로서 진행된 병변의 소견이 대부분이다. 특징적으로 각막 상피와 보우만층의 소실, 기질 층판의 분열과 괴사 및 심한 경우는 천공도 관찰된다. 많은 경우에서 기질층에 급성 염증세포의 침윤과 함께 영양형 또는 포낭의 아메바가 관찰되는데, 이들 아메바는 H&E, Periodic acid Schiff, Masson-trichrome, Giemsa, Methenamine silver를 시행하거나 Calcofluor white 또는 형광물질이 부착된 항체를 이용하여 식별할 수 있다. 본 예에서도 각막의 궤양을 동반하며 기질층에 심한 중성구의 침윤과 함께 기질의 괴사와 섬유화가 흔히 관찰되었으며 포낭들이 사이사이에 산재하고 있었다. 전자현미경 소견상¹ 아메바 포낭은 크기가 10~25 μm 로써 두층의 벽으로 구성되며 안쪽의 얇은 내포낭벽과 바깥쪽의 좀 더 두꺼운 외포낭벽으로 구성되어 있다. 원형질은 단백질과 사립체, 유리라이보솜, 라이소솜, 지방공포들을 함유하고 있다. 본 예는 약제 치료후에 생검된 조직이었으며, 포낭내 유기체의 형태가 매우 다양하게 관찰되어 배양시 흔히 관찰되는 손상받지 않은 완전한 형태보다는 주로 세포막이 내포낭층과 떨어지기 시작하는 변성의 초기 변화에서부터, 세포막이 완전히 떨어져 나오면서 심한 위축과 세포내 소기관들의 변성을 보이다가 결국에는 세

참 고 문 헌

포막이 완전히 파괴, 소실되어 일부 변성된 세포내 소기관들만이 포낭내에서 관찰되는 말기 변화까지 다양하게 관찰되었다. 형태적으로 Acanthamoeba는 포낭 및 acanthopodia에 의해 비교적 식별이 쉽지만, 그들 종안에서의 감별은 어려우며 현재까지는 혈청을 이용한 면역형광요법이나 동위효소분석에 의해 종을 구분하고 있다.¹⁵

Acanthamoeba각막염의 치료는 어렵고, 대부분 국소적 항생제 사용은 효과가 없으며 현재 Diamine 유도체, Imidazole 유도체, Aminoglycoside 유도체의 복합적인 사용이 추천되고 있다. 또한 이러한 치료에 포낭은 영양형보다 저항성을 보이며 질병의 재발과 호전이 반복되기 때문에 치료의 임상적인 효과를 측정하기가 어렵다.

이렇게 심한 질병과정과 장기화되는 치료과정때문에 예방은 매우 중요하며 특히 콘택트렌즈 사용자들은 청결한 렌즈 관리가 요구된다. 렌즈 소독시 열소독법은 Acanthamoeba의 포낭과 영양형을 둘다 죽일 수 있는 반면 약제를 이용한 화학적 소독법의 경우는 유기체가 살아남을 수 있기 때문에 일반적으로 열소독법이 추천되고 있다.¹

결론적으로 무균의 또는 치료에 잘 반응하지 않는 각막염을 가진 환자의 경우 이들의 임상적 감별에서 Acanthamoeba 각막염의 가능성이 반드시 고려되어야 하며 직접 도말이나 생검등을 통해 정확한 진단을 내림으로써 조기 진단 및 치료를 가능케 하여 질병의 효과적인 치유와 함께 치명적인 후유증을 미연에 방지하여야 겠다.

1. Auran JD, Starr MB, Jakobiec FA. Acanthamoeba keratitis. A review of the literature. *Cornea* 1987; 6: 2-26.
2. Ledee DR, Hay J, Byers TJ, Seal DV, Kirkness CM. Acanthamoeba griffini. Molecular characterization of a new corneal pathogen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 544-50.
3. Hahn TW, Chung DI, Yu HS, Kong HH, Kim JH. Riboprint and mitochondrial DNA RFLP findings of four ocular isolates from Acanthamoeba keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: S1073.
4. Jones DB, Robinson NR, Visvesvara GS. Paper presented at the ocular microbiology and immunology group meeting. Dallas, Texas. September 1973. Cited from Jones DB, Visvesvara GS, Robinson NR. Acanthamoeba polyphaga keratitis and Acanthamoeba uveitis associated with fatal meningoencephalitis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1975; 95: 221-32.
5. Alizadeh H, Niederkorn JY, McCulley JP. *Cornea. Cornea and external disease: Clinical diagnosis and management.* St.Louis: Mosby, 1997; 1267-73.
6. Moore MB. *The cornea.* New York: Churchill Livingstone, 1988; 271-8.
7. Larkin DF. Acanthamoeba keratitis. *Int Ophthalmol Clin* 1991; 31: 163-72.