

= 증례보고 =

진균성 괴사성 공막염 환자에서 적절한 항진균제 치료 후 자가 귀구슬 연골막 이식술의 효과

문준형 · 김재찬

중앙대학교 의과대학 안과학교실

목적: 진균성 괴사성 공막염 환자에서 적절한 항진균제 치료 후 자가 귀구슬 연골막 이식술을 시행하여 효과적인 치료결과를 얻은 2예를 비교하고자 한다.

증례요약: 58세 여자가 군날개 제거술 후 발생한 좌안 시력저하로 진균성 괴사성 공막염 진단 하에 의뢰되었다. 내원 시 군날개 절제부의 공막융해 및 석회화 소견을 보였다. 항진균제 점안 및 주사치료 후 공막병변 안정되어, 자가 귀구슬 연골막 이식술을 시행하였으나, 술 후 3개월째 재발하여 추가 항진균제 치료 후 합병증 없이 유지되고 있다. 36세 남자가 좌안 국소결막 절제술 후 발생한 통증 및 시력저하로 내원하였다. 공막융해 및 괴사소견 보였으며, 진균성 괴사성 공막염 진단 하 항진균제 점안 및 주사치료를 시작하였다. 4주 후 병변의 안정 및 전방염증 감소가 확인되었고, 진균 도말 검사 음성 확인 후 자가 귀구슬 연골막 이식술을 시행하였고 병변의 재발 없이 유지되고 있다.

결론: 진균성 괴사성 공막염의 치료에 있어, 수술 전 적절한 약물치료와 반복적 진균 도말 및 배양 검사를 통한 치료반응 확인이 매우 중요하며, 병변의 안정화가 확인된 후 시행한 자가 귀구슬 연골막 이식술은 효과적인 치료방법으로 고려될 수 있다.

〈대한안과학회지 2013;54(12):1929-1934〉

최근 30년 간 진균성 공막염에 대한 보고는 현저히 증가하고 있다. 이는 진단 기술의 발전뿐만 아니라 광범위 항생제, 부신 피질 호르몬제 및 면역억제제의 사용증가와도 관련이 있다.¹

한편 수술 후 발생하는, 진균성 괴사성 공막염은 군날개 제거술, 섬유주 절제술 및 각막이식술, 백내장 수술 등에서 발생하는데, 이는 임상양상이 서서히 나타나 초기 진단이 어려우며, 효과적인 항진균제가 제한되어 있고,² 전방과 홍채, 수정체 등 진균이 도달하는 구조물은 혈관이 없어 숙주 면역반응이 이루어지지 못하는 경우가 많아 치료가 쉽지 않다.³

귀구슬 연골막은 이비인후과 영역에서는 고막성형술, 안과영역에서는 안검 재건술 등에 널리 사용되어 온 중배엽 기원 조직으로,⁴⁻⁶ 조직채취 및 다루기가 쉽고, 살아있는 세포로 구성되어 이식 시 생착률이 높으며, 상피화가 잘 이루어지는 장점이 있어,⁶ 본원에서는 괴사성 공막염 수술에서 공막 대체물질로 조직재건에 사용하여 성공적인 결과를 얻

어왔다.

첫 번째 증례는 군날개 제거술 후, 두 번째 증례는 국소결막 절제술 후 발생한 진균성 괴사성 공막염 환자에서, 수술 전 4주 이상의 충분한 항진균제 치료 후 자가 귀구슬 연골막 이식술을 시행하여 성공적인 치료결과를 얻어 이를 보고하고자 한다.

증례보고

1년 6개월 전 좌안 군날개 제거술을 시행 받은 58세 여자환자가 내원 7일 전 발생한 좌안 통증과 시력저하로 타 병원에서 진균성 공막염 진단 하에 항진균제 점안 치료를 받았으나, 호전을 보이지 않아 본원으로 의뢰되었다. 환자 외상 및 약물사용, 전신질환 등의 과거력은 없었다. 군날개 수술 후 진행된 공막연화증과 이에 동반된 염종의 약화와 호전을 반복하다 진균감염이 합병된 것으로 추정되었다. 내원 당시 시력은 좌안 0.1이었고, 세극등 검사상 좌안 비측부 군날개 제거부에 석회화를 동반한 공막 융해 소견과 인접한 각막에 2.5 × 3.3 mm 크기의 궤양 및 깃털모양의 각막기질 침범 소견을 보였다(Fig. 1A). 또한 전방 내 염증세포 및 눈덩이 모양의 진균침범이 관찰되었다. 병변부를 블레이드로 긁어 시행한 슬라이드 글라스 도말검사 상 진균이 관찰되어 즉시, 세균 및 진균배양, 항생제 감수성 검사를

■ Received: 2012. 11. 10. ■ Revised: 2013. 7. 24.

■ Accepted: 2013. 10. 17.

■ Address reprint requests to **Jae Chan Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Chung-Ang University Hospital,
#102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea
Tel: 82-2-6299-1665, Fax: 82-2-825-1666
E-mail: Jck50ey@kornet.net

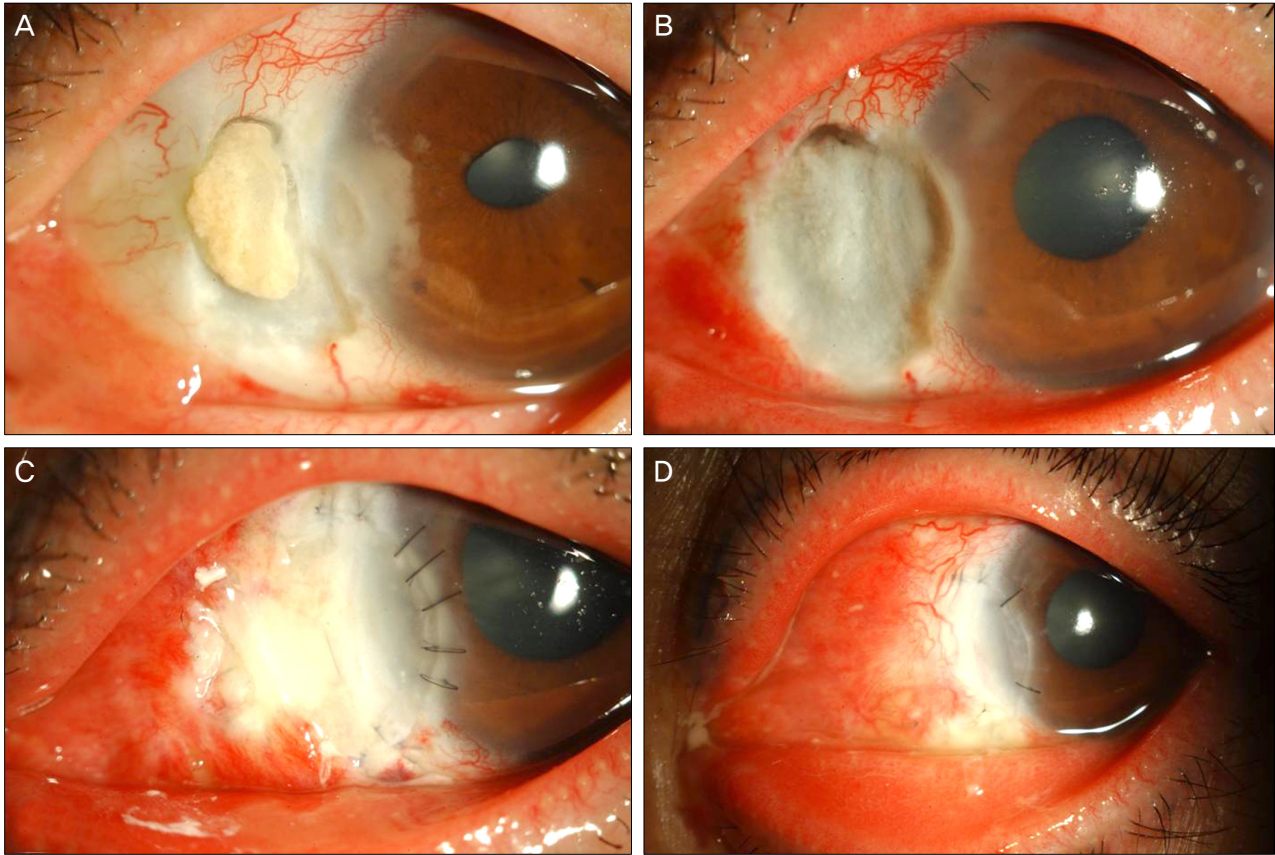


Figure 1. Preoperative and postoperative appearances of case 1. (A) Preoperatively, melted sclera and corneal ulcer with feathery-like fungal invasion are noted. (B) On hospital day 10th, anterior chamber irrigation and calcified material removal was performed. (C) After autologous tragal perichondrium graft, auto-tragal perichondrium graft is in place. (D) After 1 month of surgery, scleral lesions improved.

시행하였으며, 배양검사 결과 음성이었으나, 임상양상 및 슬라이드글라스 도말검사 결과로 볼 때 진균의 감염이 강력하게 의심되어 항생제(Vigamox®, Alcon, USA) 점안치료와 동반하여 진균제 투여를 시작하였다. 0.2% 플루코나졸(Diflucan®, Pfizer, USA), 0.25% 암포테리신(Fungizone®, Bristol-Myers Squibb, USA), 5% 나타마이신(Natamycin®, Alcon, USA) 점안 및 전신 항진균제 치료를 시작하였으며, 10일 후 전방 내 6시 방향에 새로운 눈덩이 모양의 진균침범이 나타나, 전방세척 및 전방 내 항진균제 투여, 공막 석회화 병변 제거를 시행하였다(Fig. 1B). 21일 후, 좌안 시력 0.5로 호전되었으며, 공막 병변 안정되었다는 판단 하에 이비인후과 전문의가 환자의 우측 귀구슬에서 충분한 크기로 연골막을 채취한 후, 채취된 귀구슬 연골막을 이식에 적절한 15 × 15 mm의 크기로 잘라내었다. 준비된 연골막을 얇아진 공막이 충분히 덮히도록 퍼준 후, 이식편의 봉합을 시행하였다(Fig. 1C). 수술 3개월 후, 환자 좌안 수술부위 통증 호소하며 재내원하여, 시행한 세극등 검사상 좌안 수술부위 염증, 인접한 각막의 상피결손 및 표층기질 침윤 소

견을 보였고, KOH 도말 검사 상 사상 진균이 동정되었다. 2주간의 추가 항진균제 치료를 시행하였으며, 치료 후 8개월 후까지 합병증 없이 유지되고 있다(Fig. 1D).

36세 남자 환자가 8개월 전 좌안 국소결막 절제술을 시행 받은 후, 3일 전부터 시작된 좌안 이물감 및 통증, 시력 저하로 본원 내원하였다. 환자 전신질환, 외상, 특히 약물 사용력 등의 과거력은 없었으며, 수술 당시 과도한 결막절제로 인한 공막부 허혈이 공막연화증을 유발하였고, 이에 합병된 감염이 발생한 것으로 생각되었다. 내원 당시 시력은 좌안 0.4였고, 세극등 검사 상 좌안 비측부공막 융해 및 전방염증, 홍채 후 유착 소견을 보였다(Fig. 2A). 과사된 공막 병변에서 시행한 KOH 도말 검사상 사상진균이 동정되었으며, 배양검사는 음성이었다. 진균성 과사성 공막염으로 진단하였으며, 안구표면을 광범위하게 침범한 심한 염증의 조절을 위한 광범위 항 진균 효과를 얻기 위해 항생제 점안치료(Vigamox®, Alcon, USA) 및 0.2% 보리코나졸 하루 4회, 0.25% 암포테리신 하루 4회, 5% 나타마이신 하루 4회 점안 및 전신 항진균제 치료를 동시에 시작하였다. 항

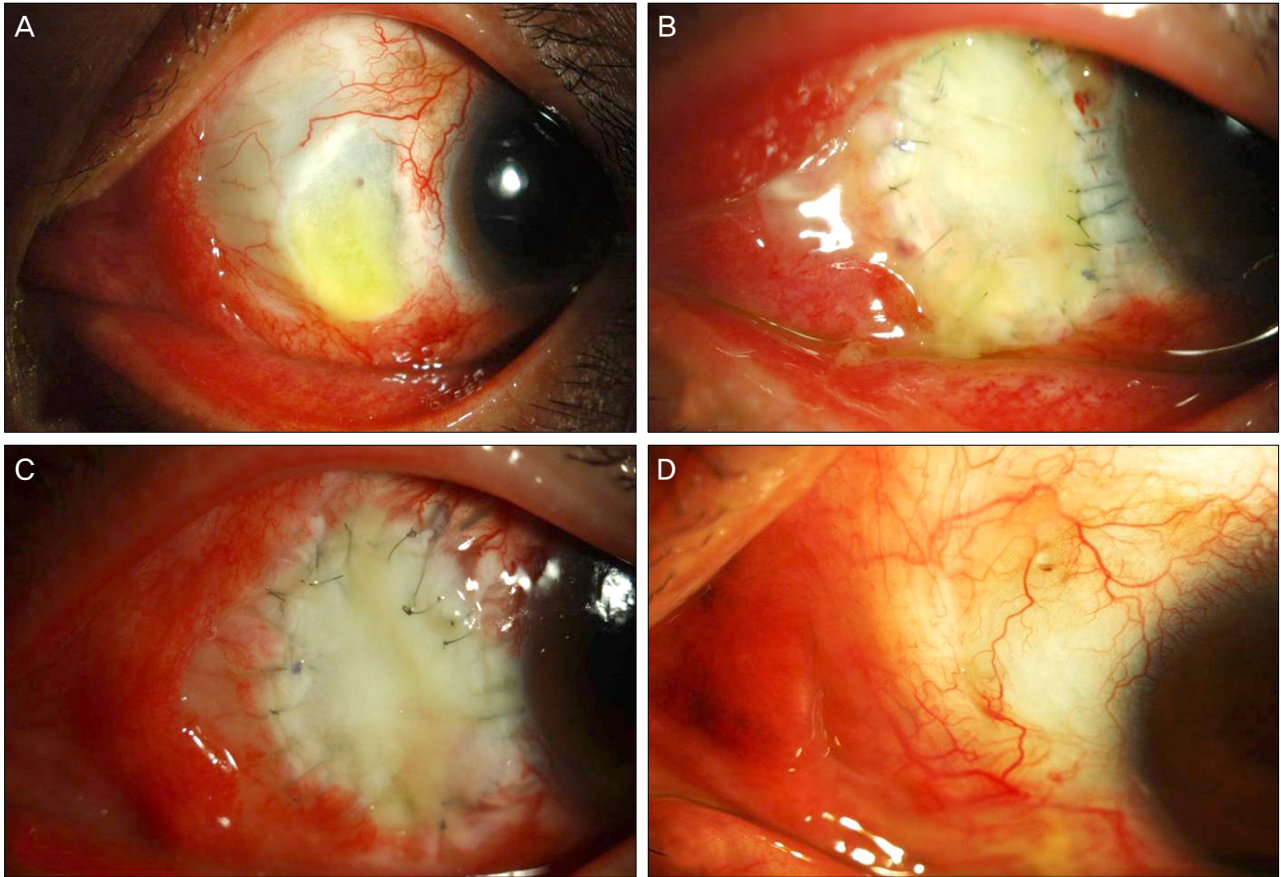


Figure 2. Preoperative and postoperative appearances of case 2. (A) Preoperatively, melted scleral lesions are noted. (B, C) Postoperatively, autologous tragal perichondrium is in place. (D) After 6 months of surgery, melted scleral lesions are improved and vascularization and conjunctivalization has started over the graft.

진균제 치료 28일 후, 좌안 시력 0.63으로 호전되었으며, 궤양 병변의 안정 및 전방 염증의 감소소견을 보였고, KOH 도말 검사상 진균은 동정되지 않아, 자가 귀구슬 연골막 이식술을 시행하였다(Fig. 2B, C). 수술 3일 후, 시행한 KOH 도말 검사 및 배양 검사에서도 진균은 관찰되지 않았으며, 수술 후 시력은 0.8까지 호전되었고, 수술 후 6개월째까지 병변의 재발 없이 유지되고 있다(Fig. 2D).

고 찰

공막의 염증과 괴사는 군날개 수술 후 발생하는 드문 합병증이지만, 일단 발병하면 급격한 시력저하 및 통증을 유발하며, 40-60% 정도에서 심각한 시력 상실을 초래하는 질환으로 알려졌다.^{7,8} 이러한 군날개 수술 후의 공막 염증과 괴사는 광범위한 상공막 혈관절제 및 소작, 그리고 재발 방지를 위해 사용하는 마이토마이신이나 방사선 조사가 중요한 원인으로 지적되고 있다.^{9,10}

한편 진균성 공막염은 원인균의 배양과 검출이 쉽지 않으며, 항진균제로 흔히 쓰이는 나타마이신이나 암포테리신

자체의 독성으로 인하여, 각막 및 공막 등 안구 조직이 손상되는 경우도 있어 치료가 쉽지 않다.^{11,12} 또한 괴사성 공막염화증에 합병된 진균감염은 진균감염의 조절 뿐만 아니라 괴사된 공막의 재건이 이루어져야 하며, 진균에 의한 염증반응이 조직재건을 방해하기 때문에 치료가 어렵다. 현재 진균성 괴사성 공막염에 대한 치료는 국소 항진균제 점안 및 전신 정맥 내 항진균제 치료와 공막 괴사부위 재건을 위한 동종공막 이식술, 자가결막 이식술, 부분층 진피 이식술 및 양막 이식술, 자가 귀구슬 연골막 이식술 등의 치료법이 시도되어 왔다.

공막 대체물로서 귀구슬 연골막은 콜라겐 섬유와 탄력섬유 및 Aggrecan을 비롯한 당단백으로 이루어져 있어, 기존의 공막 대체물로서 널리 이용되어 온 자가결막 혹은 양막에 비해 세포외기질의 성분이 공막과 유사한 장점이 있다. 또한 동종공막 혹은 부분층 진피에 비해 내피 줄기세포가 풍부하여, 빠른 혈관생성과 재생피화를 통해 효과적으로 괴사된 공막 조직을 대체하여, 안구표면을 재형성하는 것으로 보고되어 왔다.^{6,13-15} Togo et al¹⁴은 토끼의 귀구슬 연골막에서 추출한 연골막 세포를 연골세포, 지방세포, 골세포로

분화시켰으며, 연골조직의 생성을 증명하여 중배엽 줄기세포로서의 귀구슬 연골막 세포의 가능성을 보고하였다. 또한 본원에서도 과사성 공막염 환자의 수술 시 과사된 공막의 대체물질로서 귀구슬 연골막을 사용하여 효과적인 결과를 보고하여 왔다.¹⁵

본 증례에서는 기존 공막연화증에 대한 치료로서, 귀구슬 연골막을 임상에 적용한 예를 근거로, 진균감염이 합병된 과사성 공막염 환자에서 적절한 진균 감염의 조절에 이은 조직재건을 위한 이식편으로서 귀구슬 연골막을 항진균 치료와 동시에 사용하여 효과적인 치료결과를 얻었다. 이는 공막연화증에서 귀구슬 연골막을 임상에 적용한 예와는 달리 선행된 감염의 적절한 조절이 귀구슬 연골막 이식편이 생착하는데 중요한 역할을 하였을 것으로 생각된다.

위 두 증례에서 모두 수술 전 3주 이상의 항진균제 점안 및 정맥 내 주사치료를 시행하였다. 하지만 첫 번째 증례에서는 귀구슬 연골막 이식술 시행 전, KOH 도말검사 및 배양검사를 2회만 시행 후, 지속적 음성 여부를 확인하지 않았으며, 전방 세척술과 공막 석회화 병변 제거술에 의한 시력호전 및 환자의 주관적 증상감소 양상에 근거하여, 귀구슬 연골막 이식술을 시행하였다.

반면 두 번째 증례에서는, 수술 전 4주 이상의 충분한 항진균제 점안 및 정맥 내 주사치료와 동반하여, KOH 도말검사 및 진균 배양 검사를 1주 간격으로 시행하여 병변 부위 진균 동정 여부를 확인하였다. 초기 항생제 점안치료와 더불어 진균각막염의 일차 선택 약제로 Fusarium계 진균에 효과적인 나타마이신과 polyene계 약제로 진균세포막의 sterol과 결합하여 삼투압의 변화와 가역적 혹은 비가역적인 불균형을 초래하여 진균을 죽이며 Canadida에 효과적인 암포테리신, 그리고 triazole계 약제로 광범위한 조직침투와 빠른 흡수, 긴 반감기를 보이며, 인체독성이 경미한 것으로 알려졌으며 Aspergillus에 효과적인 보리코나졸을 동시에 투여하였다. 시력 및 임상양상의 호전과 더불어 객관적 도말 및 배양 검사를 통한 진균 동정 여부를 확인한 후, 감염부위 병변이 안정화되었다는 판단 하에, 추가적인 자가 귀구슬 연골막 이식술을 시행하였다.

결과적으로 첫 번째 증례에서는 수술 후 3개월 후 시행한 세극등 검사상 좌안의 수술부위 염증, 인접한 각막의 상피결손 및 표층기질 침윤 소견을 보였으며, KOH 도말 및 배양검사를 시행하여 병변 부위 진균 동정 여부를 확인하며, 안약점안 및 정맥 내 항진균제 치료 등의 추가적인 치료를 지속하였다.

두 번째 증례에서는 수술 후 1주째까지 KOH 도말 및 배양검사를 시행하면서 진균 동정 여부를 확인하였으며, 수술 3개월 후, 병변의 재생피화가 완전히 이루어지고, 결막과

공막에 충혈 및 염증 소견이 관찰되지 않았으며, 시력과 주관적 증상의 호전을 보여 완전 치유로 판단하고 치료를 종료하였다.

결과적으로 수술 전 충분한 항진균제 투여에 의한 진균 감염조절이 공막과사 부위 재건을 위한 추가적인 귀구슬 연골막 수술 시행 시, 이식된 연골막의 생착과 감염재발 방지에 중요한 요인임을 확인하였다.

4주 이상의 항진균제 치료 후, 귀구슬 연골막 이식술을 시행하였는데, 이는 귀구슬 연골막 내의 줄기세포가 과사된 공막 조직의 재건에 있어 중요한 역할을 하였을 것으로 판단된다. Madsen et al¹³은 토끼 귀구슬 연골막에서 추출한 연골막 세포에서 연골세포, 지방세포, 골세포로의 분화 및 연골 조직의 생성을 증명하여, 줄기세포로서의 귀구슬 연골막 세포의 활용 가능성을 제시하였다. 따라서 이러한 줄기세포로서의 귀구슬 연골막 세포의 가능성을 바탕으로, 혈관과 세포가 없는 공막 과사 부위에 자가 귀구슬 연골막을 이식한 결과, 허혈 부위에 혈관의 생성 및 재생피화를 통해 공막 과사 부위 재건이 이루어졌다. 이는 수술 전 적절한 항진균제 치료로, 병변의 안정이 확인되어, 수술 후 줄기세포의 분화와 생착이 활발히 일어날 수 있는 환경이 제공되었기 때문으로 생각된다.

또한 빠른 재생피화 및 혈관생성은 자가 귀구슬 연골막 이식의 특징으로 중배엽 및 내피줄기세포의 분화가 그 역할을 담당하며, 귀구슬 연골막 자체가 콜라겐 섬유와 탄력 섬유 및 당단백으로 구성되어, 공막과 유사한 구조로 대체물질로서 우수한 물리적 성질을 제공한다.⁶

본 증례는 진균성 과사성 공막염의 치료에 있어서 최초로 항진균 약물치료와 더불어 귀구슬 연골막 이식술을 동시에 시행하여, 효과적인 치료결과를 얻었다. 결론적으로 진균 감염을 동반한 과사성 공막염의 치료에 있어서, 수술적 치료 이전에 4주 이상의 적절한 항진균 약물치료의 지속과 반복적인 진균 도말 및 배양 검사를 통한 치료반응 검사의 선행이 매우 중요하며, 이를 통해 진균 감염부위 병변의 안정화가 확인된 후 시행한 추가적인 자가 귀구슬 연골막 이식술은 효과적인 치료방법으로 고려될 수 있을 것이다.

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) O' Day DM. Selection of appropriate antifungal therapy. Cornea 1987;6:238-45.
- 3) Kim YS, Song YS, Kim JC. Fungal keratitis caused by chromomycetes. J Korean Ophthalmol Soc 2003;44:755-9.
- 4) Cavaliere M, Mottola G, Rondinelli M, Iemma M. Tragal cartilage

- in tympanoplasty: anatomic and functional results in 306 cases. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009;29:27-32.
- 5) Yoon CH, Kim NJ, Lee MJ, et al. Correction of lower lid retraction using autologous ear cartilage graft. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:136-40.
- 6) Nigro MV, Friedhofer H, Natalino RJ, Ferreira MC. Comparative analysis of the influence of perichondrium on conjunctival epithelialization on conchal cartilage grafts in eyelid reconstruction: experimental study in rabbits. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:55-63.
- 7) Moriarty AP, Crawford GJ, McAllister IL, Constable IJ. Severe corneoscleral infection : a complication of beta irradiation scleral necrosis following pterygium excision. *Arch Ophthalmol* 1993;111:947-51.
- 8) Moriarty AP, Crawford GJ, McAllister IL, Constable IJ. Bilateral streptococcal corneoscleritis complicating beta irradiation induced scleral necrosis. *Br J Ophthalmol* 1993;77:251-2.
- 9) Hayasaka S, Noda S, Yamamoto Y, Setogawa T. Postoperative instillation of mitomycin C in the treatment of recurrent pterygium. *Ophthalmic Surg* 1989;20:580-3.
- 10) Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, et al. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 1992;99:1647-54.
- 11) Wong TY, Ng TP, Fong KS, Tan DT. Risk factors and clinical outcomes between fungal and bacterial keratitis: a comparative study. *CLAO J* 1997;23:275-81.
- 12) Lee KH, Chae HJ, Yoon KC. Analysis of risk factors for treatment failure in fungal keratitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:737-42.
- 13) Madsen K, von der Mark K, van Menxel M, Friberg U. Analysis of collagen types synthesized by rabbit ear cartilage chondrocytes in vivo and in vitro. *Biochem J* 1984;221:189-96.
- 14) Togo T, Utani A, Naitoh M, et al. Identification of cartilage progenitor cells in the adult ear perichondrium: utilization for cartilage reconstruction. *Lab Invest* 2006;86:445-57.
- 15) Koo H, Jeong JH, Chun YS, Kim JC. Ocular reconstruction using autologous tragal perichondrium for a refractory necrotizing scleral perforation: a case report. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:1227-31.

=ABSTRACT=

Efficacy of Autologous Tragal Perichondrium Graft after Proper Antifungal Treatment in Fungal Necrotizing Scleritis

Jun Hyung Moon, MD, Jae Chan Kim, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To compare the efficacy of an autologous tragal perichondrium graft after proper antifungal treatment between 2 cases of fungal necrotizing scleritis.

Case summary: A 58-year-old female was referred to our clinic with fungal necrotizing scleritis of the left eye which had occurred after pterygium removal. Scleral melting around calcification was observed. After proper treatment with antifungal agents, the authors performed autologous tragal perichondrium graft; however, 3 months after surgery, a necrosis of sclera recurred and the patient underwent additional treatment with antifungal agents. No complication has been observed up to 3 months postoperatively. A 36-year-old male visited our clinic with ocular pain and decreased visual acuity associated with necrotizing scleritis which occurred after local conjunctival resection. After 4 weeks of antifungal treatments, scleral lesions were stabilized and the authors confirmed negative findings with repetitive fungus smear test. Therapeutic autologous tragal perichondrium graft was performed, and no complication was observed 3 months postoperatively.

Conclusions: When treating a patient with fungal necrotizing scleritis, preoperative antifungal therapy and confirmation of negative findings in repetitive fungus smear test are important. Autologous tragal perichondrium graft accompanied with proper antifungal therapy is an effective treatment of fungal necrotizing scleritis.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(12):1929-1934

Key Words: Autologous tragal perichondrium, Fungal necrotizing scleritis, Proper antifungal therapy

Address reprint requests to **Jae Chan Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Chung-Ang University Hospital
#102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea
Tel: 82-2-6299-1665, Fax: 82-2-825-1666, E-mail: Jck50ey@kornet.net