

안와 및 두개내로 파급된 침윤성 국균증: 보리코나졸로 치료한 1예

임선희¹ · 성순희² · 임기환¹

이화여자대학교 의과대학 안과학교실¹, 이화여자대학교 의과대학 병리학교실²

목적: 접형골동에서 기시한 국균증이 안와 및 두개내로 파급되어 안구운동장애 및 시신경병증을 초래한 환자에서 수술적 치료 없이 보리코나졸(Voriconazole) 치료 후 1년 이상의 추적관찰을 하고 있는 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 고혈압 외에 특이 병력 없이 지내던 74세 여자 환자가 4일 전부터 왼쪽 눈이 아프고 눈이 안 움직인다는 증상을 주소로 내원하였다. 뇌전산화단층촬영 및 자기공명영상에서 좌안 안와첨까지 파급된 좌측 접형골동염 의심되어 절제 생검술 시행 결과 국균증으로 진단되었다. 내원 당시 좌안 내사시, 안구운동장애, 구심성 동공장애, 안검하수 소견을 보였으며, 추적관찰하던 중 후두엽 뇌경색이 발생하였다. 보리코나졸 주사 치료 후 안검하수 및 안구운동장애 소견이 호전되고 13개월간의 추적관찰 기간 동안 질병의 재발 없이 생존하고 있으며, 현재 추적관찰 중이다.

결론: 매우 드물지만 면역능력이 정상인 환자에게서 부비동에서 기시한 국균증이 안와 및 두개내까지 파급될 수 있으며, 예후가 불량하다고 알려졌으나 보리코나졸 치료로 좋은 결과를 보였기에 보고하는 바이다.

〈대한안과학회지 2013;54(3):540-544〉

국균증(Aspergillosis)은 면역기능이 저하된 환자에서서 칸디다균(*Candida* spp.)에 이어 두 번째로 흔하게 발생하는 기회감염으로 알려졌다. 침윤국균증은 주로 코와 부비동에서 기시하게 되며, 그 중 안와내로 파급되는 경우에서는 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 안와내 파급의 경우 상안와열이나 중두개와로 직접 연결되는 시신경관 등을 통해 두개내로 파급될 수 있는 가능성 때문에 다른 국균증에 비해 그 예후는 더 불량하다. Shamim et al¹에 따르면, 중추신경계로 파급이 된 환자의 경우 치사율이 40-80%로 생존율이 불량하였다.

발생빈도가 낮기는 하나 정상인에서도 발생하는 것으로 알려졌으며, 이러한 낮은 발생률은 조기 진단 및 적절한 치료를 어렵게 한다. 그러나 최근 들어 정상인에서의 침윤국균증 발생이 이전에 비해 그 빈도가 늘어나고 있으며, 이로 인해 조기의 정확한 진단 및 적절한 치료가 최상의 결과를 위해 더욱 중요시되고 있다.²⁻⁴

국내에서는 Lee et al⁵에 의해 건강한 환자에서 안와 및 두개내로 파급된 국균증으로 수술 후 4개월까지의 경과관찰이 이루어진 1예가 보고된 적은 있으나, 안와 및 두개내로 파급된 국균증에서 수술적 치료 없이 보리코나졸 치료를 통해 재발 없이 1년 이상의 추적관찰이 이루어진 사례는 보고된 바 없어 이를 보고하고자 한다.

증례보고

고혈압 외에 특이 병력 없이 지내던 74세 여자 환자가 4일 전부터 왼쪽 눈이 아프고 눈이 안 움직인다는 증상을 주소로 본과에 내원하였다. 환자의 초진시 교정시력은 우안 0.7, 좌안 0.08이었으며, 안저검사에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 제1안위의 크립스키검사에서 원거리 30 프리즘디옵터의 내사시가 관찰되었다. 외안근 기능검사에서 좌안의 상전 및 외전시 눈운동장애가 관찰되었다(Fig. 1). 눈꺼풀각막반사간거리(Margin reflex distance1, MRD1)가 -2.0 mm로 안검하수 소견을 보였고, 좌안의 구심성 동공장애가 관찰되었다. 당일 시행한 자기공명영상(MRI)에서 좌측 접형골동염에 의해 골파괴 소견이 관찰되었고, 좌측 안와첨까지의 파급이 의심되는 소견을 관찰할 수 있었다.

내원 3일 후 기능적 내시경적 부비동 수술(Functional endoscopic sphenoid surgery)을 시행하였고, 생검 후 병리조직학적 검사를 통해 국균임을 확인하였다(Fig. 2).

■ 접수 일: 2012년 5월 11일 ■ 심사통과일: 2012년 9월 26일
 ■ 게재허가일: 2013년 2월 7일

■ 책임저자: 임 기 환

서울특별시 양천구 안양천로 1071
 이화여자대학교 목동병원 안과
 Tel: 02-2650-5154, Fax: 02-2654-4334
 E-mail: limkh@ewha.ac.kr

* 이 논문의 요지는 2011년 대한안과학회 제106회 학술대회에서 e-poster로 발표되었음.

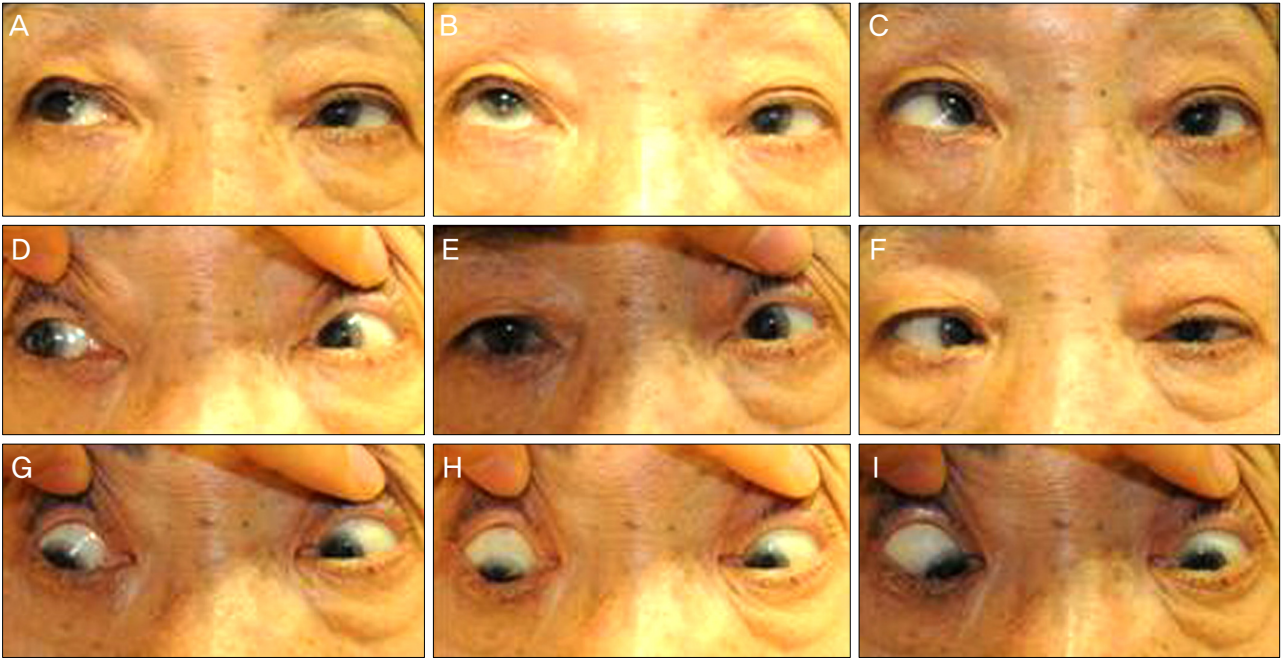


Figure 1. At the initial visit, the patient had 30 prism diopters of left esodeviation (E). There was limitation of elevation (A, B, C) and abduction (F) in the left eye.

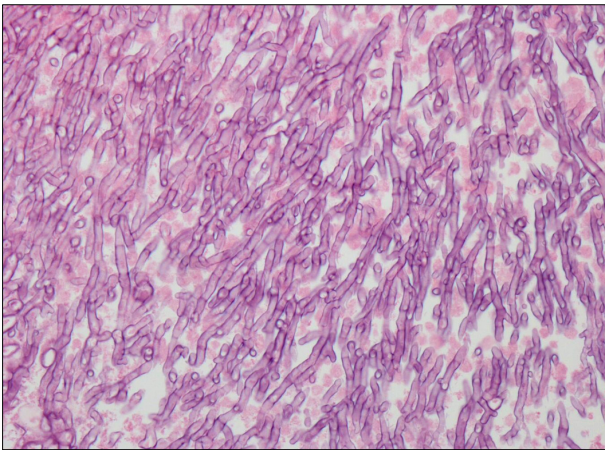


Figure 2. Histologic finding (H&E stain $\times 400$): Septated fungal hyphae with acute angle branching.

내원 8일 후 내과에 입원하여 암포테리신 B (Amphotericin B) 정맥주사를 시작하였고, 치료 후 7일째 좌안 무광각으로 시력이 저하되었다. 이에 MRI를 시행하였고 국균증이 좌측 안와첨까지 파급된 것이 확연히 관찰되었고, 좌측 후두엽에 급성/아급성 뇌경색이 관찰되었다(Fig. 3). 이후 1달간 보리코나졸(Voriconazole) 정맥주사(첫날 800 mg 주사 후 4주간 400 mg 유지)를 시행하였고, MRI를 시행하였다. 국균증이 좌측 안와첨 및 좌안 시신경까지 파급되었으나, 전반적인 크기는 다소 감소하였고, 후두엽 부위의 뇌경색은 여전히 관찰되었다(Fig. 4). 이후 4개월에 걸쳐 보리코나졸 경구투약(12주간 400 mg 유지 후 4주간 200 mg)

지속하였고, 치료 종결 후 시행한 제일안위의 크립스키검사에서 원거리 30 프리즘디옵터의 내사시가 관찰되었다. 좌안의 상전 및 외전시 안구운동장애는 다소 호전되었으며, MRD1 -0.5 mm로 안검하수 역시 호전된 소견을 보였다. 내원 13개월 후 시행한 전산화단층촬영(CT)상에서 안와에 특이 소견 관찰되지 않았다(Fig. 5).

고 찰

침윤국균증의 안와내 파급은 생명을 위협하는 질병으로 주로 면역기능이 저하된 환자에게서 발생하게 된다.⁶ 1966년부터 1999년까지 영국에서 보고된 건강인에서의 *Aspergillus fumigatus* 발병 건수가 21건⁷ 뿐이었을 정도로 건강인에서의 발생빈도는 드물었으나, 최근 보고된 연구에 의하면 면역기능이 정상인 환자에서의 침윤국균증 발생이 이전에 비해 그 빈도가 늘어나고 있다.⁸

침윤국균증의 안와내 파급은 빠른 속도로 진행되는 감염으로, 혈관으로의 침습, aflatoxin과 같은 곰팡이 독소에 의한 응집괴사를 특징으로 한다.⁹ 부비동염의 경우, 포자를 흡입하게 되어 발생하며, 특히 이번 증례에서와 같이 접형균 동염인 경우 안와내로 직접적인 침윤이 가능하게 된다. 이 경우 통증, 안구돌출, 결막부종, 안와봉와직염, 안근마비 등의 임상증상을 보일 수 있으며,⁴ 망막중심동맥의 폐색, 시신경으로의 침윤이나 압박에 의해 시력 소실도 유발될 수 있다. 사상판이나 안와첨을 통해 두개내로의 파급이 가능하

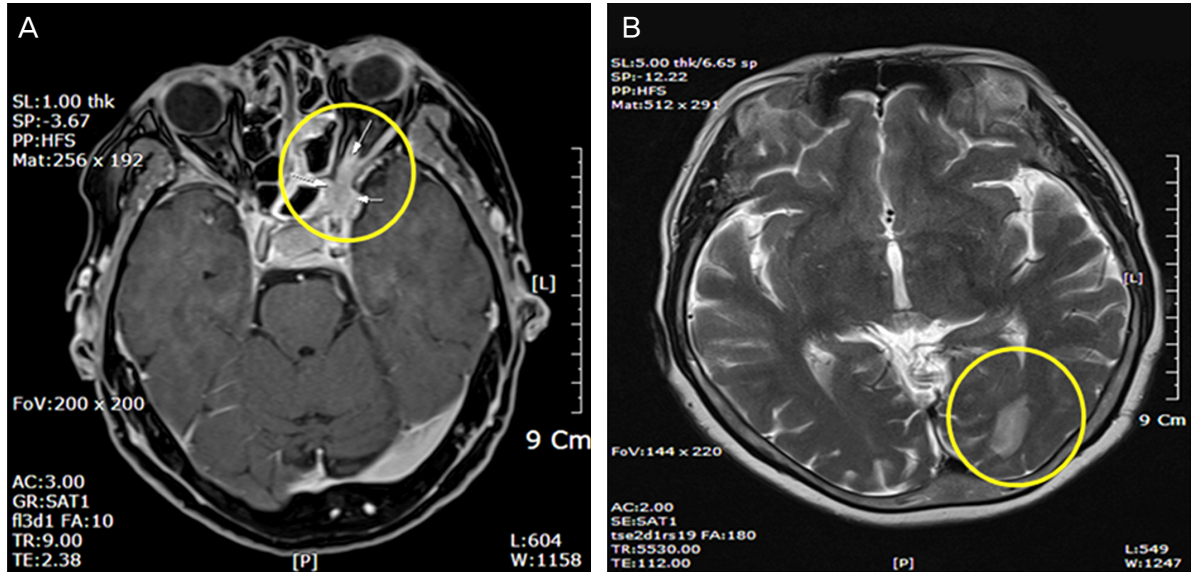


Figure 3. Magnetic resonance images (Axial view) showing invasive aspergillosis involving left ethmoid and sphenoid sinuses, left anterior clinoid process, left orbital apex with bony disruption, and lateral and superior wall of the left sphenoid sinus (A). Acute to subacute stage infarction, left occipital lobe (PCA territory) (B).

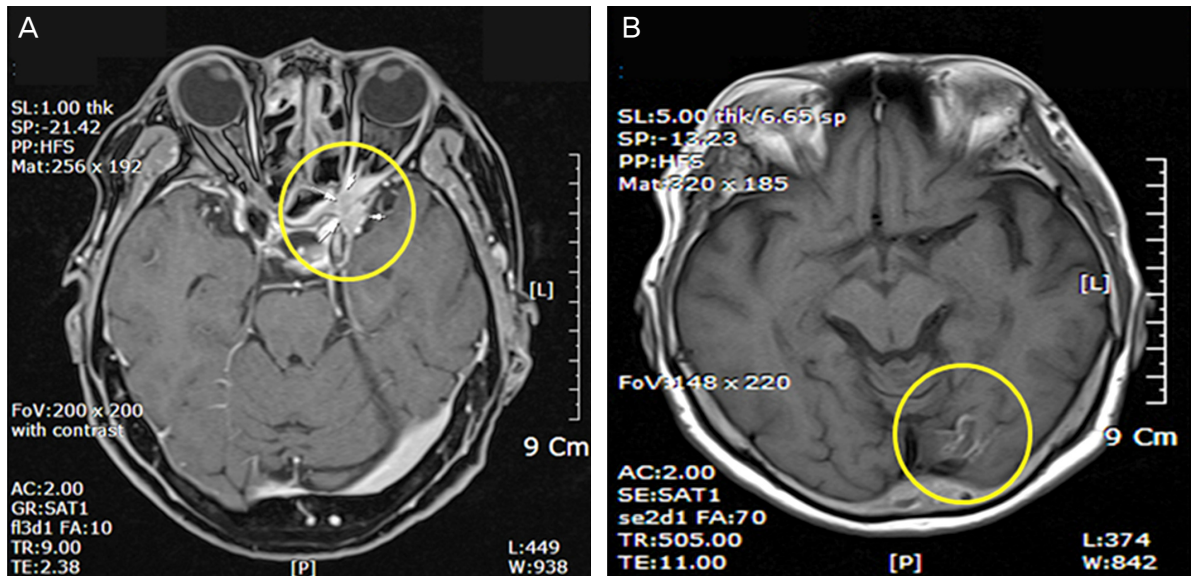


Figure 4. Magnetic resonance images (Axial view) showing invasive aspergillosis with slightly decreased fungal mass (A). Left occipital lobe (PCA territory) with hemorrhagic transformation in the cortex (B).

고, 이로 인해 해면정맥동 색전, 대뇌 경색, 뇌수막염, 농양이 발생할 수 있으며 이는 사망에 이르게 할 수 있다.¹⁰

부비동염이 안와 및 두개내로 파급된 경우, 조기 진단 및 적절한 치료에도 불구하고 치사율이 높으며(35-90%), 면역기능이 저하된 환자의 경우에서 더욱 그러하다. 특히 두개내로의 파급이 있는 경우에는 치사율이 더 높은 것으로 알려졌다(80-100%), 침윤국균증의 안구 및 두개내의 파급으로 인하여 진단 후 1주내에 사망한 예도 보고되어 있다.¹¹⁻¹³ Siddiqui et al¹²은 침윤국균증 환자에서 두개내

실질로의 파급, 두개 피막까지의 파급, 안구내 및 두개저까지의 파급이 발생한 3개의 그룹에서의 임상 예후를 비교하였는데, 그 중 두개내 실질로의 파급이 발생한 그룹에서 가장 불량하였으며, 3주내 사망한 예가 모두 여기에 속하였다(25명 중 5명).

국균이 두개내 혈관내로 침윤되면서 뇌경색이 발생하게 되는 것을 고려해 볼 때, 본 증례의 경우 드물기는 하나, 해면정맥동(cavernous sinus)내 병변이 후대뇌동맥을 통해 대뇌로 파급되었을 가능성을 생각해 볼 수 있으며, 본 증례

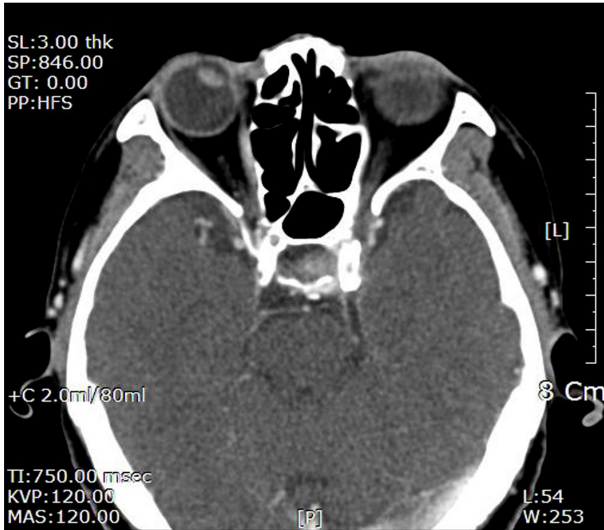


Figure 5. Computed tomographic scan (Axial cut) showing no significant abnormality of both orbits.

에서처럼 면역기능이 정상인 환자에서 접형골동에서 기시한 부비동염이 후두엽으로 파급이 된 예가 보고되어 있다.¹⁴ 침윤국균증이 안와 및 두개내 파급이 의심되는 경우에서 수술적 치료 없이 보리코나졸 치료를 통해 재발 없이 1년 이상의 추적관찰을 하고 있는 것은 주목할 만한 점이다.

부비동염의 안와 및 두개내 파급에서의 치료 방법은 아직 확정된 것은 없으며, 질병 경과, 환자의 면역 정도, 조직 침윤된 범위 등 여러 사항에 따라 다르다. 국균증은 혈관으로의 침윤이 가능하고 조직으로 직접적 침윤을 통해 괴사를 유발시키기 때문에 조기 진단 후 항진균제 치료 시작과 더불어 수술적 치료를 하는 것이 좋은 결과를 가져온다고 여겨져 왔다.^{4,15} 국균증이 부비동에만 국한된 경우에는 쉽게 시행이 가능하지만, 안와 및 두개내 파급이 이루어진 경우에는 파급 범위를 정확히 알기 어렵고 중요한 조직들이 존재하기 때문에 수술적 치료에 제한점이 있다.⁶ 이에 두개저로 파급된 침윤국균증 환자에서 항진균제만으로도 치료 효과를 얻었다는 연구도 보고되고 있다.¹⁶

항진균제 중 암포테리신 B는 Polyene 계열로 안와 국균증에서 첫 번째 치료제로 여겨져 왔으며, *Candida* spp., *Blastomyces dermatitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Absidia* spp. 등에 대해 효과적이거나 그에 따른 부작용으로 신독성, 빈혈, 적은 빈도지만 급성 간부전 혹은 무과립 세포증 등이 발생할 수 있어 주의가 필요하다. 본 증례에서는 암포테리신 B 투약 후 특별한 부작용은 보이지 않았으나, 암포테리신 B 투약 후 신독성에 의해 투약을 중단하거나 약제를 바꾼 사례들이 보고되고 있다. 이에 반해 새로운 2세대 Triazole계 항진균제인 보리코나졸은 심각한 독성이 적으며 효과적인 치료 결과로 인하여 침윤국균증에서의 새로운 치료제로 부각되

고 있다. *Candida* spp., *Fusarium* spp., *Blastomyces dermatitis* 등에 대해 감수성이 높으며, *Aspergillus* spp.의 경우 암포테리신 B에 내성을 보이는 *Aspergillus terreus*를 포함하여 모든 종에 대해 효과적이라고 알려졌다. 본 증례에서 암포테리신 B에서 보리코나졸로 변경 후 호전을 보였는데, 이는 국균증 중 암포테리신 B에 내성을 보이는 종에 의한 감염이거나, *Aspergillus fumigatus*와 같이 암포테리신 B에 비해 보리코나졸에 감수성이 더 높은 종에 의한 감염으로 인한 가능성을 고려해 볼 수 있다.¹⁷ 부작용으로 일시적인 시력저하(20%), 오심, 발진, 간수치상승 등이 발생할 수 있으나, 본 증례에서는 5개월 간 투약을 했음에도 특별한 부작용은 발생하지 않았다.^{18,19}

결론적으로 면역기능이 저하된 환자를 비롯하여 정상인 환자에서도 부비동 염증소견 및 통증, 안구돌출, 안근마비 등의 소견이 있을 때 침윤국균증을 의심하는 것이 신속한 진단 및 치료에 있어서 중요한 첫 걸음이 될 것이다. 이를 통하여 높은 치사율임에도 불구하고 나은 치료 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각한다. 또한 수술적 치료 없이 보리코나졸을 통해 침윤국균증의 치료가 성공적으로 이루어진 본 증례는 기존의 첫 번째 약제인 암포테리신 B에 비해 적은 부작용을 가지는 보리코나졸이 국균증 치료에서 주목할 만한 약제임을 보여준다고 하겠다.

참고문헌

- 1) Shamim MS, Siddiqui AA, Enam SA, et al. Craniocerebral aspergillosis in immunocompetent hosts: surgical perspective. *Neurol India* 2007;55:274-81.
- 2) Kim DG, Hong SC, Kim HJ, et al. Cerebral aspergillosis in immunologically competent patients. *Surg Neurol* 1993;40:326-31.
- 3) Myoken Y, Sugata T, Kyo TI, Fujihara M. Pathological features of invasive oral aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:263-70.
- 4) Alrajhi AA, Enani M, Mahasin Z, Al-Omran K. Chronic invasive aspergillosis of the paranasal sinuses in immunocompetent hosts from Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:83-6.
- 5) Lee DC, Lee JH, Choi WS. A case of the sino-orbital-cerebral aspergillosis. *J Korean Ophthalmol Soc* 1999;40:1678-83.
- 6) Aisner J, Schimpff SC, Bennett JE, et al. Aspergillus infection in cancer patients. Association with fireproofing materials in a new hospital. *JAMA* 1976;235:411-2.
- 7) Sivak-Callcott JA, Livesley N, Nugent RA, et al. Localised invasive sino-orbital aspergillosis: characteristic features. *Br J Ophthalmol* 2004;88:681-7.
- 8) Groll AH, Shah PM, Mentzel C, et al. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996;33:23-32.
- 9) Miyabe S, Koizuka I, Ochi K, et al. Two cases of Aspergillus sinusitis with bone destruction. *Auris Nasus Larynx* 2003;30:S115-21.
- 10) Johnson TE, Casiano RR, Kronish JW, et al. Sino-orbital aspergil-

- losis in acquired immunodeficiency syndrome. Arch Ophthalmol 1999;117:57-64.
- 11) Chopra H, Dua K, Malhotra V, et al. Invasive fungal sinusitis of isolated sphenoid sinus in immunocompetent subjects. Mycoses 2006;49:30-6.
- 12) Siddiqui AA, Shah AA, Bashir SH. Craniocerebral aspergillosis of sinonasal origin in immunocompetent patients: clinical spectrum and outcome in 25 cases. Neurosurgery 2004;55:602-11; discussion 611-3.
- 13) Wipfler P, Pilz G, Golaszewski S, et al. Invasive aspergillosis presenting with a painless complete ophthalmoplegia. Clin Neurol Neurosurg 2010;112:85-7.
- 14) Siddiqui AA, Bashir SH, Shah AA, Enam SA. Complications in craniocerebral aspergillosis of sino-nasal origin in immunocompetent patients. Pan Arab journal of neurosurgery : official journal of Pan Arab Neurosurgical Society 2010;14:99-103.
- 15) Gupta AK, Mann SB, Khosla VK, et al. Non-randomized comparison of surgical modalities for paranasal sinus mycoses with intracranial extension. Mycoses 1999;42:225-30.
- 16) Streppel M, Bachmann G, Arnold G, et al. Successful treatment of an invasive aspergillosis of the skull base and paranasal sinuses with liposomal amphotericin B and intracranial voriconazole. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999;108:205-7.
- 17) Espinel-Ingroff A, Boyle K, Sheehan DJ. In vitro antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS methods: review of the literature. Mycopathologia 2001;150:101-15.
- 18) Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, et al. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. J Clin Microbiol 2003;41:3623-6.
- 19) Baumann A, Zimmerli S, Hausler R, Caversaccio M. Invasive sphenoidal aspergillosis: successful treatment with sphenoidotomy and voriconazole. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2007;69:121-6.

=ABSTRACT=

A Case of Invasive Aspergillosis Involving the Orbital Apex and Occipital Lobe: Successful Treatment with Voriconazole

Sun Hee Lim, MD¹, Sun Hee Sung, MD, PhD², Key Hwan Lim, MD, PhD¹

Department of Ophthalmology, Mokdong Hospital, Ewha Womans University School of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Pathology, Mokdong Hospital, Ewha Womans University School of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: To report an immunocompetent patient with more than 1-year survival after treatment with voriconazole, despite invasive paranasal sinus aspergillosis involving the orbital apex.

Case summary: A 74-year-old woman with only preexisting hypertension visited our clinic complaining of pain and immovable left eye that occurred approximately 4 days prior. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) showed a sphenoid sinusitis with suspicious lesion involving the orbital apex of the left eye. A biopsy by functional endoscopic sphenoid surgery (FESS) was performed through the sphenoid sinus, which enabled us to diagnose aspergillosis. The patient had esotropia, ophthalmoplegia, positive RAPD, and ptosis in the left eye. On follow-up, a new MRI showed acute to subacute stage infarction at the left occipital lobe. After the patient was treated with intravenous voriconazole, ptosis, and ophthalmoplegia improved. At the 13-month follow-up, she was alive with no disease recurrence.

Conclusions: Invasive aspergillosis of orbit and cerebrum in healthy patients is a rare clinical entity. In case of central nervous system involvement, the survival outcome is poor with high mortality; however, good results can be obtained by treatment with voriconazole.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(3):540-544

Key Words: Immunocompetent patient, Invasive aspergillosis, Orbital apex, Voriconazole

Address reprint requests to **Key Hwan Lim, MD**

Department of Ophthalmology, Ewha Womans University Mokdong Hospital

#1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea

Tel: 82-2-2650-5154, Fax: 82-2-2654-4334, E-mail: limkh@ewha.ac.kr