

가시아메바각막염의 복합 치료약제에 의한 각막독성 2예

Two Cases of Corneal Toxicity in *Acanthamoeba* Keratitis by Combined Topical Anti-*Acanthamoeba* Keratitis Eye Solution

이자균¹ · 이종수^{1,2}

Ja Kyun Lee, MD¹, Jong Soo Lee, MD, PhD^{1,2}

부산대학교 의학전문대학원 안과학교실¹, 부산대학교병원 의생명연구원²

Department of Ophthalmology, Pusan National University School of Medicine¹, Busan, Korea

Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital², Busan, Korea

Purpose: To present a case of corneal toxicity caused by therapeutic duplication during treatment of *acanthamoeba* keratitis as a complication of contact lens use.

Case summary: A 12-year-old girl with a history of wearing orthokeratology contact lenses and a 14-year-old girl with a history of wearing cosmetic contact lenses presented with ocular pain, injection, and decreased visual acuity. They were diagnosed as having *acanthamoeba* keratitis based on slit lamp examination, confocal microscopy and culture. After the patients were treated with polyhexamethylene biguanide (PHMB) and chlorhexidine, corneal epithelial defect and erosion occurred. Use of chlorhexidine was stopped, and PHMB was used to treat patients and recovery of the corneal epithelium with improvement in symptoms of *acanthamoeba* keratitis was found.

Conclusions: Using PHMB and chlorhexidine together in treating *acanthamoeba* keratitis increases the risk of corneal toxicity. Therefore, these drugs should be avoided in combination.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(2):280-284

Key Words: *Acanthamoeba*, Chlorhexidine, Human corneal keratocyte, Polyhexamethylene biguanide

가시아메바각막염은 안과영역에서는 매우 드문 질환 중 하나였으나, 콘택트렌즈 착용이 보편화되면서 전 세계적으로 그 발생빈도가 급격히 증가하였다.^{1,2} 가시아메바각막염은 모든 종류의 콘택트렌즈 사용자에서 발생할 수 있으며, 임상경과를 장기화시켜 심각한 시력상실을 초래할 수 있는

감염 질환이다.³ 치료제로는 항생제, 항진균제 및 일부 소독제가 아메바의 영양형에 효과가 있는 것으로 알려졌으나 포낭의 살충에는 일부 소독제만이 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 최근 propamidine isethionate, poly hexamethylene biguanide (PHMB)와 같은 biguanide 제제 및 chlorhexidine 제제의 아메바 살충효과가 입증되면서 일반적으로 0.02% 농도로 가시아메바각막염의 치료에 널리 사용하게 되었다.^{4,5} 그러나, 이러한 가시아메바각막염의 치료에 사용되는 약제의 부작용 및 그 독성에 대한 보고는 드문 실정이다.

이에 저자들은 콘택트렌즈 사용의 합병증으로 생긴 가시아메바각막염의 치료에 중복적으로 사용되는 PHMB와 chlorhexidine 점안 약제에 의한 각막독성 2예를 경험하였고 이를 치료하였기에 그 증례를 보고하고자 한다.

■ Received: 2014. 7. 21. ■ Revised: 2014. 10. 30.

■ Accepted: 2015. 1. 15.

■ Address reprint requests to Jong Soo Lee, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Pusan National University Hospital, #179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 602-739, Korea
Tel: 82-51-240-7321, Fax: 82-51-240-7341
E-mail: jongsool@pusan.ac.kr

* This study was presented as an e-poster at the 111th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2014.

© 2015 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증례보고

증례 1

각막굴절교정렌즈(orthokeratology lens)를 착용하는 12세 여자로 5일 전부터 갑자기 발생한 우안 통증, 충혈, 눈부심, 눈물흘림 등의 증상이 있어서 개인의원에서 진료 후 각막염으로 진단받았다. Levofloxacin 점안액, 인공눈물 점안액을 3시간마다 사용 중 증상 악화되어, 본원 내원 1일 전부터는 강화된 토브라마이신(tobramycin) 1.5% 및 세파졸린(cefazolin) 0.5% 점안 항생제를 1시간마다 사용함에도 불구하고 호전되지 않아 전원되었다. 본원에서 시행한 안과 검사상 교정시력은 우안 0.125이었고 세극등 검사상 우안에 원형의 궤양, 각막상피의 결함 그리고 결막 충혈이 관찰

되었으며 전방내 세포나 전방축농은 확인되지 않았다(Fig. 1A). 병변부위에서 시행한 각막찰과, 렌즈 및 렌즈용품을 면봉 도말하여 열처리된 대장균이 도포된 비영양 배지에서 배양한 결과 가시아메바가 발견되었다(Fig. 1B). 공초점주사현미경에서는 각막상피층에서 가시아메바 포낭이 관찰되고 각막기질층 내 다형핵백혈구 침윤과 각막신경염 주위로 가지 모양의 선형 격막이 관찰되었다(Fig. 1C). 치료로 0.02% PHMB 및 0.02% chlorhexidine을 1시간 간격으로 점안하였고, 목시프록사신, 싸이클로질, 타리비드 안연고를 함께 사용하였다. 두 가지 약제의 점안 이후에도 불구하고 병변의 진행 양상을 보여서 다른 안약의 사용횟수는 그대로 유지하면서 치료후 3일째부터 0.04%로 chlorhexidine의 농도를 증량하였다. 농도 증량 후 각막의 상피 결함 및 미

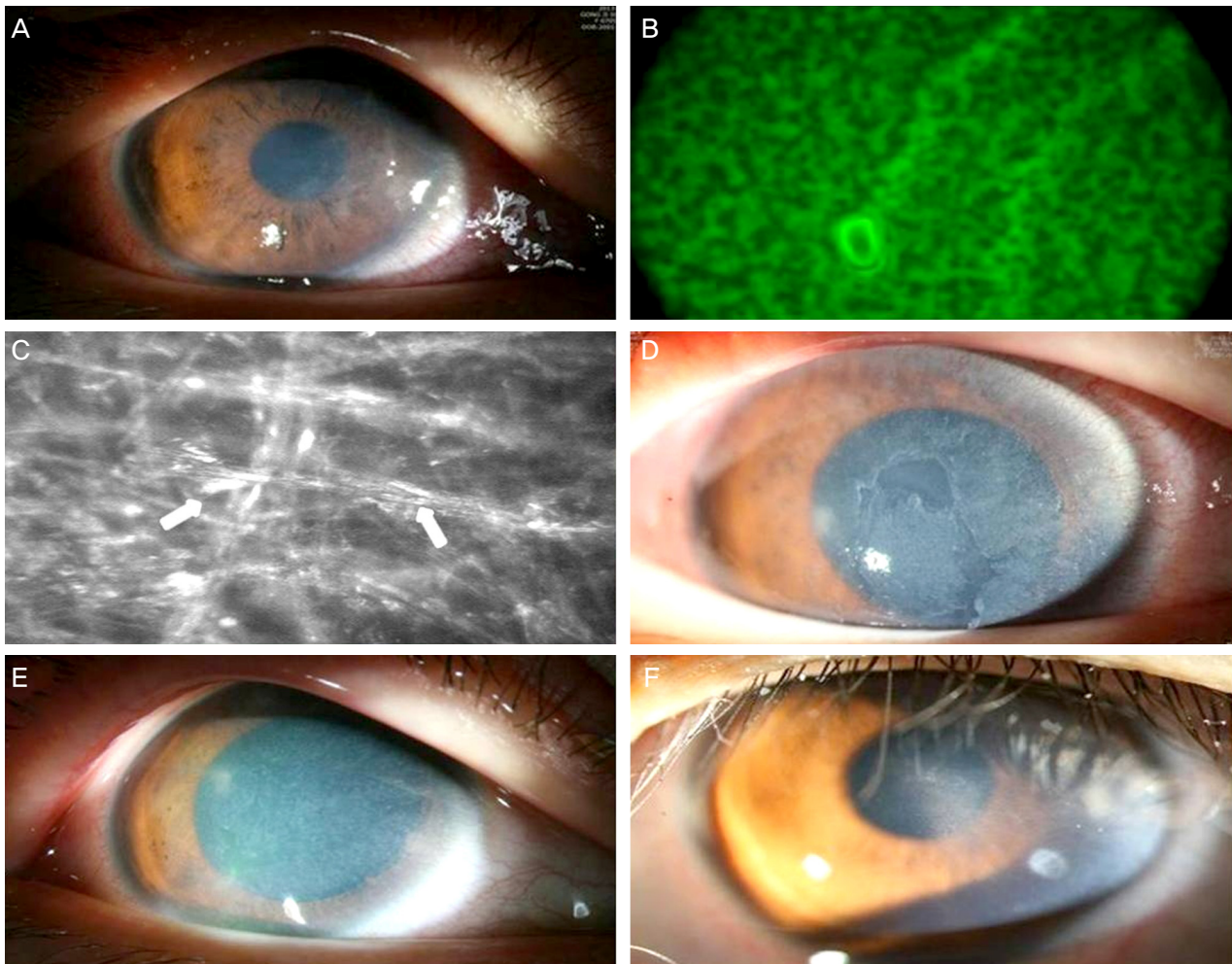


Figure 1. (A) Slit-lamp photograph and fluorescein stain of the right cornea of a 12-years-old girl with a history of wearing orthokeratology contact lenses. (B) Acanthamoeba track on the culture on *E. coli* plated agar media from contact lens. (C) In vivo laser confocal microscopic images of the right cornea. In the stroma numerous highly reflective, spindle-shaped materials were aggravated (arrows). (D) Slit-lamp photograph and ulcerated lesion was stained under PHMB and chlorhexidine administration. (E) After 1 day of stopping chlorhexidine use, corneal and conjunctival lesion improved. (F) After 2 months, residual corneal subepithelial opacity remained, and no corneal stain lesion is seen. PHMB = polyhexamethylene biguanide.

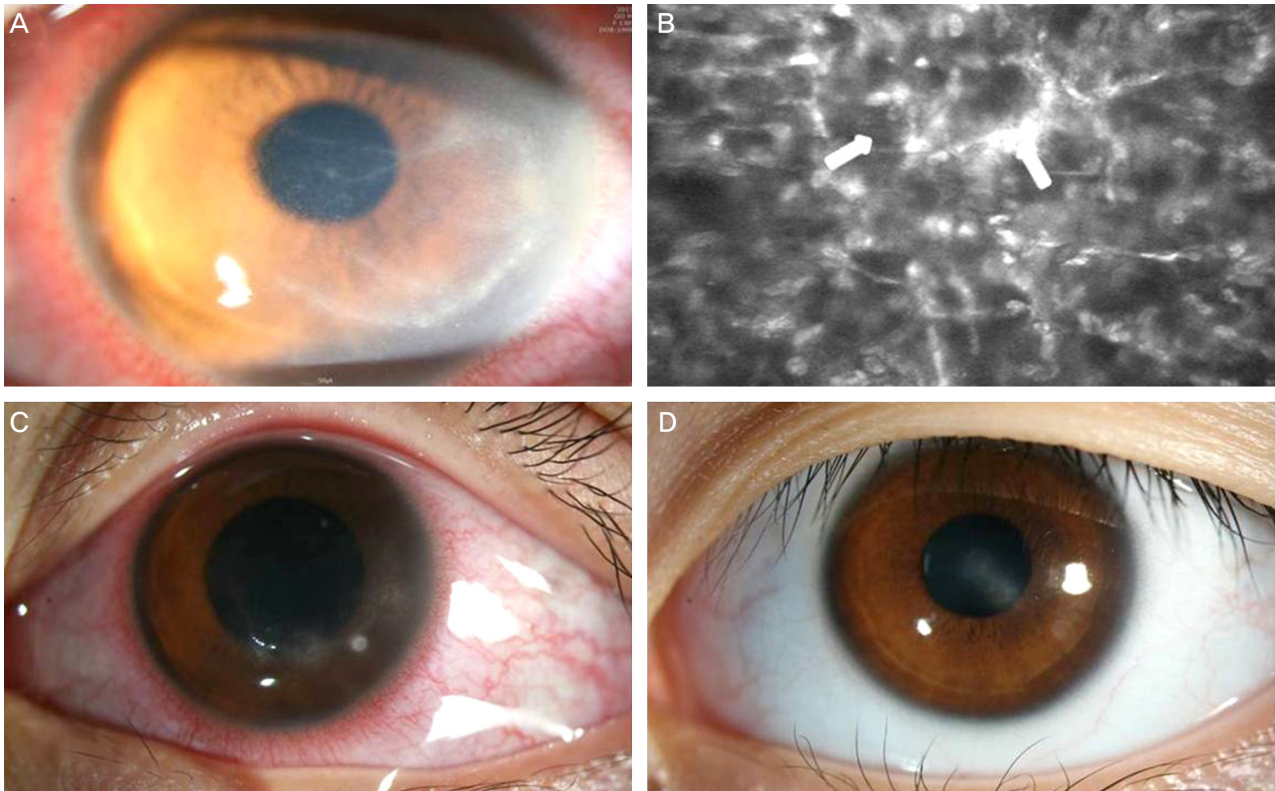


Figure 2. (A) A 14-year-old girl with a history of wearing cosmetic contact lenses presented with corneal circinate infiltrate in the left eye. (B) In vivo laser confocal microscopic images of the cornea of the left eye of case 2. In the stroma around the keratoneuritis, highly reflective activated keratocytes formed a honeycomb pattern (arrows). (C) Punctate epithelial keratitis, corneal haze, conjunctival injection, and perilimbal vascularization are observed under PHMB and chlorhexidine administration. (D) After 5 months; residual mild corneal opacity remains. PHMB = polyhexamethylene biguanide.

란 약화의 각막상피독성 소견을 보여(Fig. 1D), 치료약제에 의한 각막 독성으로 판단하고 치료 8일째 chlorhexidine 사용은 중단하고 PHMB 약제만으로 임상증상을 관찰하면서 점안 간격을 점차 늘려나갔다. 치료 두달 뒤 각막의 병변은 호전을 보였고, 약제의 독성으로 생긴 각막상피 미란도 호전을 보였으나 일부 각막 상피하 혼탁 지속되는 소견 보이며 우안 최대교정시력 0.25로 경과 관찰 중이다(Fig. 1E, F).

증례 2

미용 콘택트렌즈를 사용해온 14세 여자 환자로 10일 전부터 발생한 좌안의 시력저하, 통증, 충혈 증상이 있어서 인근 병원에서 각막염으로 진단 후 Moxifloxacin 0.5% 점안액을 한 시간 간격으로 점안 후에도 호전이 없어서 전원되었다. 본원에서 시행한 안과 검사상 교정시력은 좌안 0.32였으며 안압은 우안 12 mmHg, 좌안 20 mmHg로 확인되었다. 세극등 검사에서 좌안의 각막신경염 및 혼탁, 원형의 궤양, 결막 충혈이 확인되었고 전방내 세포 및 전방축농은 관찰되지 않았다(Fig. 2A). 병변부위의 각막찰과, 렌즈

및 렌즈용품을 면봉 도말하여 열처리된 대장균이 도포된 비영양 배지에서 배양된 결과 가시아메바가 발견되었다. 공초점주사현미경에서는 각막상피층에서 가시아메바 포낭이 관찰되고 각막기질층 내 다형핵백혈구 침윤과 각막신경염 주위로 가지 모양의 선형 격막이 관찰되었다(Fig. 2B). 치료로 0.02% 농도의 PHMB와 chlorhexidine을 1시간 간격으로 점안하고 목시프록사신, 싸이클로질, 타리비드 안연고를 함께 사용하였다. 각막중심부의 각막혼탁이 지속되면서, 각막상피미란도 다소 악화되었으며, 결막 충혈, 윤부주위 혈관화 등의 약제 독성이 의심되는 소견을 보였다(Fig. 2C). 치료약제의 복합 사용에 의한 각막 독성으로 판단하고 치료 6일째 chlorhexidine의 사용을 중단하고 PHMB 치료 간격은 점차 늘려나갔다. 약제를 중단한 2일 뒤 각막 병변이 다소 호전된 소견과 함께, 결막 충혈, 윤부주위 혈관화 등도 소실되었다(Fig. 2D). 치료 후 5개월째 각막신경병변 및 각막상피 미란 회복되었으나 각막 중심부 혼탁 지속 소견 보이며 치료 교정시력은 좌안 0.63으로 확인되었다.

고 찰

가시아메바는 활동성의 영양형과 비활동성의 포낭형 두 가지 형태로 존재하게 되는데 주변의 환경이 가시아메바의 성장에 불리하게 변하면 이충벽의 포낭형태로 장기간 생존하며 포낭은 온도, pH, 화학적 자극, 소독제 등에 저항력이 매우 강하다고 알려졌다.⁶ 그러므로 가시아메바각막염을 완전히 치료하기 위해서는 포낭에 살충효과가 있는 약제를 쓰는 것이 중요하다. 가시아메바 각막염의 치료를 위해서 초기에는 기존의 여러 항미생물 제제가 투여되었지만 만족할 만한 효과가 없었다.⁴ 일부 항생제가 항아메바 약효가 있었으나 충분치 않았으며 임상적으로 사용 가능한 농도에서도 살충 효과가 없었다.⁵ 그러나 소독제 계통의 일부 약물이 만족할 만한 항아메바 살충효과를 보였다.^{4,5} 영양형과 포낭형 모두에서 효과적인 살충효과를 보이는 소독제 성분인 PHMB와 chlorhexidine은 소독제 중에서는 가장 효과적인 살충제로 알려졌으며, 현재 가시아메바 각막염 환자의 치료에 점안약으로 사용되어 좋은 결과를 얻고 있다.^{4,5,7}

PHMB는 원래 생활 환경 소독에 사용되는 물질로 주로 수영장 소독제로 흔히 사용되어 왔던 것으로 항아메바 작용 기전은 아직 밝혀지지 않았으나 항균작용과 유사할 것으로 생각하며, 세균의 세포막 인지질층과 작용하여 세포막이 비가역적으로 손상되도록 하여 살균효과를 일으킨다고 알려졌다.⁸

실험적으로 PHMB(0.02%)는 가시아메바의 영양형과 포낭형 모두에서 우수한 살충효과가 있고 다른 항아메바 약물과 비교 시 약효가 더 강력하다고 알려졌다.^{8,9} 보다 중요한 점은 이 약물이 인체 각막 상피세포에 대한 독성이 상대적으로 미미하다고 알려졌으며 따라서 이러한 장점으로 인하여 현재 가시아메바 각막염 치료에 가장 널리 사용되고 있다.⁹

PHMB 제제에 의한 각막 세포독성은 그 보고가 거의 없는데, 2007년도에 Lee et al¹⁰의 각막기질세포에 대한 가시아메바각막염 치료제의 영향과 관련된 결과를 살펴보면, 치료 소독제의 노출시간이 증가할수록, 그리고 chlorhexidine보다는 오히려 PHMB 처리 시에 세포손상이 심한 것으로 나타났다.¹⁰ 치료제에 의한 각막기질세포의 손상은 세포가 배지에서 이탈되어 둥근 형태를 보이거나 세포부종 및 손상으로 방추형의 모양에서 여러 가지 불규칙한 모양으로 변화되는 소견을 관찰할 수 있었고,¹⁰ 전자현미경에서도 원형질막 손상, 세포질내 소공 형성 등이 관찰되면서 PHMB의 경우에는 세포소기관 파괴, 핵막파괴 등 chlorhexidine보다 심한 양상을 보고하였다.¹⁰

PHMB와 마찬가지로 biguanide 계열의 약물인 chlorhex-

idine 역시 가시아메바 영양형과 포낭형의 살충에 효과적인 것으로 알려졌다.⁹ Chlorhexidine은 가시아메바 세포막 표면에 강력하게 부착하여 세포막의 구조와 투과성에 변화를 초래하여 세포질내 이온, 수분과 각종 세포질 내용물이 유출되게 하여 살충을 초래한다.

Chlorhexidine 제제의 각막 독성에 관한 보고를 살펴보면 Green et al¹¹과 Goldschmidt et al¹²의 토끼 각막을 대상으로 한 실험에서 chlorhexidine이 각막 기질내에 있는 단백질과 결합하여 각막 기질내에서 천천히 약제를 유리시킴으로써 각막기질세포를 손상시키며, 독성은 각막기질세포뿐만 아니라 각막상피와 각막내피 그리고 섬유아세포를 포함한 콜라겐 형성 세포들에도 그 독성이 있다고 하였다. 그리고, Murthy et al¹³은 chlorhexidine이 신경상피세포에 독성이 있고 각막 지각을 감소시킨다는 보고를 하였으며, Smolin and Thoft¹⁴는 chlorhexidine 독성에 의해 손상받은 각막상피세포와 각막기질세포에서 유리된 콜라겐 분해 효소가 기질의 궤양을 초래하며, 각막기질세포의 파괴로 인하여 손상된 콜라겐의 교체가 새로 일어나지 않을 수도 있음을 보고하였다.

Chlorhexidine의 경우 임상적으로 0.02%의 농도로 사용될 때에는 일반적으로 독성이 없다고 알려졌다.¹⁵ 그러나 본 증례의 경우를 살펴보면 치료 과정 중에서 0.04%의 농도로 증량한 첫 번째 증례뿐만 아니라 0.02%의 농도로 점안을 시도한 두 번째 증례의 경우에서도 그 독성이 발생함을 확인할 수 있었는데 그 이유로는 아마도 PHMB와의 중복점안에 기인하였을 것으로 추정된다.

저자들은 일반적으로 가시아메바각막염의 치료에 사용되는 0.02% 농도의 chlorhexidine에서도 PHMB 약제와 중복 점안을 할 경우에 이러한 각막상피독성이 나타남을 확인할 수 있었고, 이는 각막독성을 가지고 있는 두 제제인 PHMB와 chlorhexidine을 중복으로 사용함으로써 그 독성의 발생 위험성이 증가함을 알 수 있었다.

따라서, 가시아메바각막염으로 진단받은 환자에서는 임상적으로 한 가지의 점안 약제만을 원칙적으로 사용하는 것이 바람직하고 두 가지 약제를 중복투여하여 치료에 사용할 경우에는 각막 독성이 매우 심하게 나타날 수 있으므로 임상적으로 각별한 주의가 요구된다.

REFERENCES

- 1) Naginton J, Watson PG, Playfair TJ, et al. Amoebic infection of the eye. Lancet 1974;2:1537-40.
- 2) Wilhelmus KR. Introduction: the increasing importance of Acanthamoeba. Rev Infect Dis 1991;13 Suppl 5:S367-8.
- 3) Steinemann TL, Fletcher M, Bonny AE, et al. Over-the-counter

- decorative contact lenses: Cosmetic or Medical Devices? A Case Series. *Eye Contact Lens* 2005;31:194-200.
- 4) Cohen EJ, Parlato CJ, Arentsen JJ, et al. Medical and surgical treatment of Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol* 1987;103:615-25.
 - 5) Bacon AS, Frazer DG, Dart JK, et al. A review of 72 consecutive cases of Acanthamoeba keratitis, 1984-1992. *Eye (Lond)* 1993; 7(Pt 6):719-25.
 - 6) Moore MB, McCulley JP, Luckenbach M, et al. Acanthamoeba keratitis associated with soft contact lenses. *Am J Ophthalmol* 1985;100:396-403.
 - 7) Larkin DF, Kilvington S, Dart JK. Treatment of Acanthamoeba keratitis with polyhexamethylene biguanide. *Ophthalmology* 1992; 99:185-91.
 - 8) Hay J, Kirkness CM, Seal DV, Wright P. Drug resistance and Acanthamoeba keratitis: the quest for alternative antiprotozoal chemotherapy. *Eye (Lond)* 1994;8(Pt 5):555-63.
 - 9) Seal DV, Hay J, Kirkness CM. Chlorhexidine or polyhexamethylene biguanide for acanthamoeba keratitis. *Lancet* 1995;345:136.
 - 10) Lee JE, Oum BS, Choi HY, et al. Cysticidal effect on acanthamoeba and toxicity on human keratocytes by polyhexamethylene biguanide and chlorhexidine. *Cornea* 2007;26:736-41.
 - 11) Green K, Livingston V, Bowman K, Hull DS. Chlorhexidine effects on corneal epithelium and endothelium. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1273-8.
 - 12) Goldschmidt P, Cogen R, Taubman S. Cytopathologic effects of chlorhexidine on human cells. *J Periodontol* 1977;48:212-5.
 - 13) Murthy S, Hawksworth NR, Cree I. Progressive ulcerative keratitis related to the use of topical chlorhexidine gluconate (0.02%). *Cornea* 2002;21:237-9.
 - 14) Smolin G, Thoft RA. *The Cornea: Scientific Foundations and Clinical Practice*, 3rd ed. Little, Brown & Company, 1994;88-9.
 - 15) Seal D, Hay J, Kirkness C, et al. Successful medical therapy of Acanthamoeba keratitis with topical chlorhexidine and propamidine. *Eye (Lond)* 1996;10 (Pt 4):413-21.

= 국문초록 =

가시아메바각막염의 복합 치료약제에 의한 각막독성 2예

목적: 콘택트렌즈 사용의 합병증으로 생긴 가시아메바각막염의 치료에 복합적으로 사용되는 점안 약제에 의한 각막 독성 2예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례요약: 각막굴절교정용 콘택트렌즈를 착용하는 12세 학생과 미용 콘택트렌즈를 사용하던 14세 학생이 안동통, 충혈과 시력저하로 본원에 내원하여 세극등검사, 공초점현미경, 배양검사서 가시아메바각막염으로 진단받았다. 치료 약제로 polyhexamethylene biguanide (PHMB)와 chlorhexidine 점안 약제를 복합으로 사용하던 중, 각막상피층의 결손과 미란이 발생하였다. 사용하던 chlorhexidine을 사용 중단하고 PHMB만을 사용하면서 각막상피층의 회복과 더불어 가시아메바각막염의 증상 호전을 얻었기에 이를 보고한다.

결론: 가시아메바각막염의 치료에서 PHMB와 chlorhexidine을 중복으로 사용하는 경우 각막 독성의 위험성이 나타날 수 있기에 임상적으로 각별한 주의가 요구된다.

〈대한안과학회지 2015;56(2):280-284〉
