

## 진균 감염 시 전방 내 암포테리신 주입 치료 성적에 관련된 위험 인자 분석

서제현<sup>1,2</sup> · 위원량<sup>1,2</sup> · 이진학<sup>1,3</sup> · 김미금<sup>1,2</sup>

서울대학교 의과대학 안과학교실<sup>1</sup>, 서울대학교병원 서울인공안구센터<sup>2</sup>, 분당서울대학교병원 안과<sup>3</sup>

**목적** : 전안부를 침범한 진균 감염에서 전방 내 암포테리신 주입술의 치료성적 및 치료에 영향을 주는 인자를 분석하고자 하였다.

**대상과 방법** : 전안부를 침범한 진균 감염으로 진단 치료받은 26안을 초진 시 병변의 크기, 침습도, 균의 종류에 따른 치료성적을 분석하였다. 균 배양 검사를 시행한 후 0.15% 암포테리신 안약을 점안하였고 진행할 경우 전방 내 암포테리신 주입술(5 ug/0.1 ml, 0.1 cc)을 시행하였다. 반복적인 주입에도 진행할 경우에는 각막이식을 시행하였다. 암포테리신 안약만 사용하고 치료된 군과 전방 내 암포테리신 주입술 후 치료된 군과 각막이식이 필요했던 군으로 나누어 병변의 크기 및 침습도, 전방 축농의 높이, 균 동정 유무, 인적 관련인자들을 교차 분석하여 위험도를 계산하였다.

**결과** : 전안부를 침범한 진균 감염 중 30.7%에서는 전방 내 암포테리신 주입술로 치료가 되었고 30.7%에서는 각막이식이 필요하였다. 내원 시 전방 축농이 있거나 각막 궤양의 크기가 큰 경우(>14 mm<sup>2</sup>), 균이 동정된 경우, 스테로이드 안약 사용병력, 침습도가 큰 경우 전방 내 암포테리신 주입술이 필요할 확률이 높았고, 궤양이 큰 경우(>14 mm<sup>2</sup>)는 각막이식이 필요할 확률이 높았다. Candida 동정 시 66.6%에서 안구내용물 적출술을 시행하였다.

**결론** : 각막궤양의 크기와 동정균의 종류가 전방 내 암포테리신 주입술의 성적과 관련된 위험인자였다.

〈한안지 48(9):1202-1211, 2007〉

전안부를 침범한 진균 감염은 안과의사에게 정확한 진단과 적절한 치료하기 어려운 질환들 중에 하나이다. 안소견이 이전에 존재하는 안질환 있는 경우 간과되거나 혼동되는 경우도 있으며, 세균성 각막궤양이나 헤르페스 각막염과 유사한 경우가 있으므로 다른 질환으로 치료받다가 병변이 상당히 진행된 후에 치료를 시작하는 경우가 많다. 세균성 각막염에 비하여 진균은 심층부의 각막기질까지 침습, 데스메막을 통과하여 전방, 홍채, 수정체까지 도달하는 경우가 많으며, 심부에 감염되는 경우는 치료가 어렵게 되는 다른 이유가 된다. 전안부의 감염을 일으키는 진균은 크게 효모와 사상 진

균과 이상성 사상균으로 구분되며, 가장 흔한 원인균 중 효모균으로는 Candida<sup>1</sup>가 있으며 사상균으로는 Fusarium<sup>2</sup>, Aspergillus, Acremonium, Alternaria, Rhizopus 등이 있고 이상성 사상균으로는 Curvularia, Blastomyces 등이 알려져 있으나 세계적으로는 Aspergillus와 Fusarium에 의한 감염이 가장 흔하다.<sup>2</sup> 진균의 침투는 각막의 상피세포의 파괴가 있는 부위를 통하여 각막 기질로 침투하게 되기 때문에 상피세포의 결손이 생기는 경우에 진균의 침범할 위험이 높다. 대표적인, 진균 감염의 위험인자<sup>3-5</sup>로는 외상, 콘택트 렌즈의 착용, 항생제안약 지속적인 점안, 스테로이드제제의 안약을 사용, 각막부위의 수술력, 만성적인 각막질환, 전신질환, 면역억제제의 복용 등이 알려져 있다.

전안부를 침범한 진균 감염의 치료제로는 국소 항진균제, 전신적인 항진균제가 있다. 항진균제는 진균의 분열을 정지시키는 기전이며, 따라서 장기간 사용이 필요하고, 진균 패혈증의 치료 시 전신적으로 사용하는 항진균제는 안구 내에 치료적 농도에 도달하기 위해 고농도로 사용해야 하나 전신적인 합병증으로 인하여 각막 진균에는 잘 사용하지 않는다.<sup>6,7</sup> 항진균제 안약을 국소

〈접수일 : 2006년 6월 21, 심사통과일 : 2007년 5월 29일〉

통신저자 : 김 미 금  
서울시 종로구 연건동 28  
서울대학교병원 안과  
Tel: 02-2072-2665, Fax: 02-741-3187  
E-mail: kmk9@snu.ac.kr

\* 본 논문의 요지는 2005년 대한안과학회 제94차 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

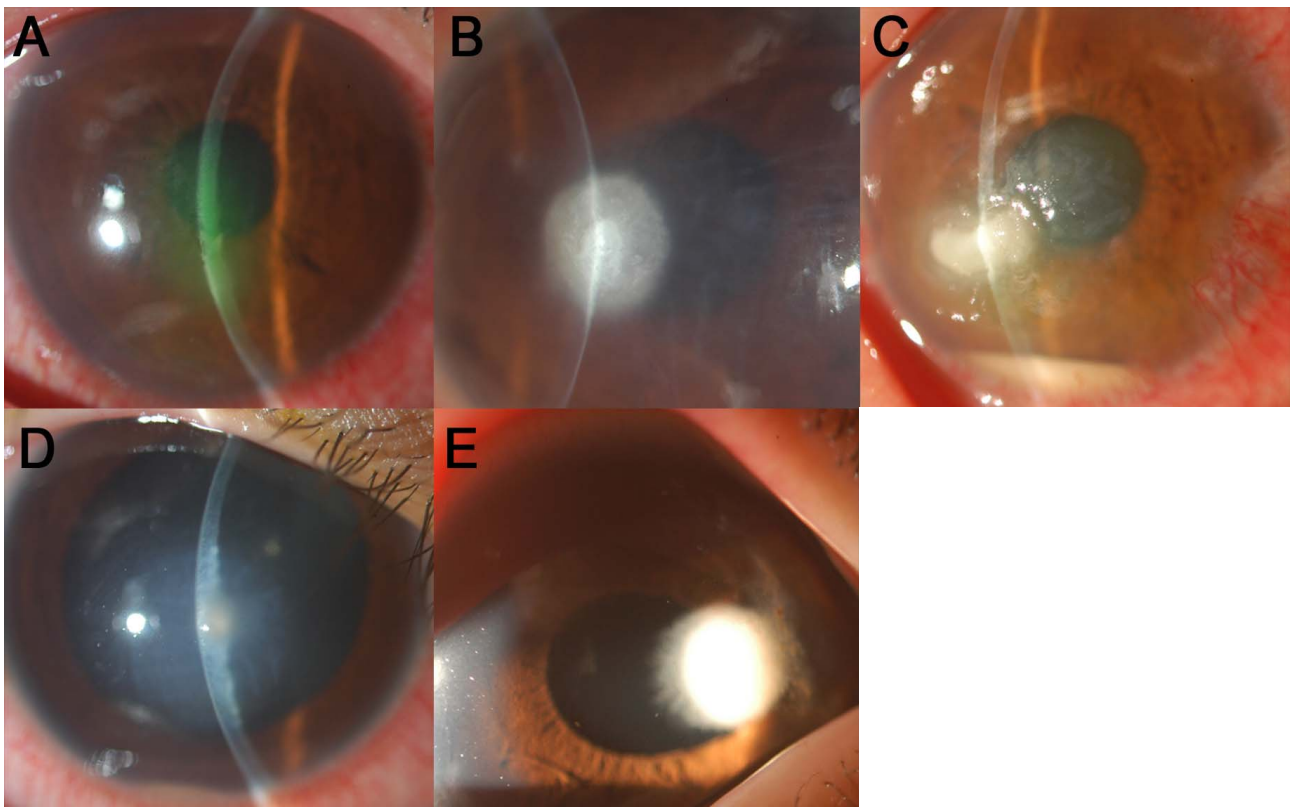
적으로 사용하더라도 안약의 각막투과성이 낮아서 심부 감염의 경우 안구내의 치료적 농도를 도달하기 어려워서, 치료의 난점이 된다. 일반적으로 사용하는 항진균제로는 Natamycin과 0.15%~0.5% Amphotericin B등을 점안제제로 흔히 사용하지만,<sup>8</sup> 실제로는 Natamycin은 한국에서 구하기가 매우 어렵고 심부 감염일 경우에는 약제가 충분히 도달하기 어렵기 때문에 전방 내에 Amphotericin B를 5% dextrose에 희석하여 5  $\mu$ g/0.1 ml의 농도로 전방 내 주입을 시행하거나,<sup>9</sup> 항진균제에 반응을 하지 않을 경우에는 치료적인 목적으로 냉동치료, 전층각막이식,<sup>10-12</sup> 결막피판술을 시행할 수 있다. 감염된 조직을 완전히 제거한다는 의미에서 치료적 각막이식술은 효과적일 수 있으나 제거될 각막조직 이외의 주변 부위에 미세하게 숨어있는 감염이 있을 경우에는 이식한 각막에 재발할 수 있기 때문에 수술 전과 수술 후에도 충분한 항진균제 사용이 필요하다. 그리고 난치성 진균 감염증의 경우 이

식한 각막에 진균 감염이 재발하거나 환자가 각막이식을 원하지 않을 때, 안구내용물 적출술을 시행할 수 있다.

심부 진균 감염의 경우, 5% Natamycin의 치료반응 위험인자에 대하여 보고된 바<sup>13</sup>가 있으나 전방 내 암포테리신에 의한 치료 성적 및 예후인자에 대해서는 많이 알려져 있지 않다. 본 연구에서는 전안부를 침범한 진균 감염에서 전방 내 암포테리신 주입술의 치료성적 및 치료에 영향을 주는 인자를 분석하고자 하였다.

## 대상과 방법

2001년 10월부터 2005년 12월까지 본원에서 전안부를 침범한 진균 감염으로 진단 치료를 받은 환자를 대상으로 하여 의무기록의 후향적 분석을 통해 내원시 궤양의 크기, 궤양의 침습도, 전방 축농 유무, 증상의 시점, 사용한 안약, 균의 종류에 따른 치료성적을 분석하였다. 각막궤양의 균배양은 현미경 하에 알케인



**Figure 1.** Depths and gradings of infiltration in enrolled cases.

(A) Grade 1 : involving epithelial layer.

(B) Grade 2 : involving stromal layer.

(C) Grade 3 : involving Descemet's membrane.

(D) Grade 4 : with retrocorneal plaque and perforation.

(E) Grade 5 : with fungus ball in the anterior chamber, on the iris and lens.

Grading matched with Table 1.

**Table 1.** Infiltration grading and severity index

Infiltration grading	Location
Grade 1	Epithelial layer
Grade 2	Stromal layer
Grade 3	Descement's membrane
Grade 4	Retrocorneal plaque, perforation
Grade 5	Fungus ball in anterior chamber, on iris and lens
Severity index	
Mean value of scoring treatment modality-related infection control	
Score defined as Group A: 1, Group B: 2, Group C: 4, Evisceration: 8	
Ex) fungal infection culture proven as two fungi A, they were treated IC amphotericin and evisceration, then (2 +8)/2, SI is 5.	
Relative severity index.	
Divided by the largest value of severity index	
Infiltration grading defined as infiltration layer at initial examination, increased grade means deep infiltration. It is matched with described in Figure 1.	

(Alcaine<sup>®</sup>, Alcon, USA) 점안마취 하에 15번 수술 칼로 궤양의 바닥 및 주위 여러 부위에서 채취되었으며 도말 검사<sup>14</sup>로 그람 염색, 10% KOH 염색, GMS 염색을 하였으며, Blood agar 배지, chocolate agar 배지, Thiogly-colate 배지, Sabouraud 배지, Brain-Heart infusion (BHI) 배지에 균을 접종하였다.<sup>4</sup> 각막표면에 병변이 없으나 전방 내에 진균종 (Fig. 1E)이 관찰된 경우에는 전방 천자를 시행하여 균검사를 시행하였으며 동일한 도말 검사 및 배지접종을 시행하였다. 도말 검사에서 진균이 관찰되거나 배양 검사에서 진균이 동정된 경우와 진균이 동정이 되지 않았으나 진균이 임상적으로 의심되며 세균 감염증에 준한 초기치료에 전혀 반응하지 않고 진행한 경우에 진균 감염으로 치료를 시작하였다.

암포테리신(Amphotericin-B, Fungizone<sup>®</sup>, Pfizer Inc, U.S.A.)을 5%의 포도당 용액에 희석하여 0.15% 암포테리신 안약을 만든 후 점안을 시작하였고 이트라코나졸 200 mg (Itraconazole, Sporax<sup>®</sup>, Janssen Ltd, Korea)을 하루에 두 번 경구로 복용을 시작하였다. 병변 부위가 커지거나 안약 치료에 반응을 하지 않았을 경우에는 현미경하에서 5% 포도당 용액 또는 평형염액(Balanced Salt Solution:BSS<sup>®</sup>, Alcon, U.S.A.)에 희석하여 전방 내 암포테리신 주입술(5 µg/0.1 ml, 0.1 cc)을 시행하였으며, 경과관찰 중에도 치료에 반응을 하지 않았던 경우에는 치료적 각막이식을 시행하였다. 각막이식 후에도 감염이 재발하고 심한 통증을 호소할 경우에는 안구내용물 적출술을 시행하였다. 매일 세극등 현미경 검사를 하였으며, 전방 염증 정도, 전방 축농이 있다면 높이를 측정하였으며, 궤양의 크기와 침습 정도를 기록하였다. 침습도는

초진 시 세극등 검사로 병변의 침윤의 깊이에 따라 정의하였다. 가장 깊은 침윤이 있는 각막 내 층을 기준으로 분류하였으며, 각막보다 심부에 위치한 경우, 즉, 전방, 수정체, 홍채에 균사나 진균종이 관찰될 때를 가장 심부 감염으로 정의하였다(Fig. 1, Table 1). 원인 진균의 종류에 따른 분석은 심각도(Severity Index)를 계산하였다. 원인균의 종류에 따른 치료의 반응을 보는 지수로서 정의하였으며 원인균이 동정된 경우에 결과적으로 필요한 치료방법에 따른 Group A, B, C, D에 따라 가중치를 주었으며, 이들의 평균값으로 정의하였다(Table 1). 상대 심각도(Relative Severity Index)는 심각도 중에서 가장 큰 값으로 각각의 심각도를 나누었다. 본 연구에서의 진균 감염 26예를 나이, 전방 축농, 초기 병변의 크기, 원인균의 종류, 침습도, 전방 내 암포테리신 주입술의 횟수와 결과적으로 필요한 치료에 따라 정리하였다(Table 2). 진행여부의 가능한 위험인자로 연령, 성별, 증상 발현과 진균 치료시작의 기간, 외상유무, 스테로이드 점안약 사용력, 침습도, 궤양의 크기, 전방 축농 유무, 균 배양 검사결과 유무, 진균의 종류에 따라 분석하였다(Table 3). 0.15% 암포테리신 안약으로 완치되었던 군(Group A), 0.15% 암포테리신 안약을 점안하였으나 진행하여 전방 내 암포테리신 주입술(5 µg/0.1 ml)을 시행한 군(Group B)과 0.15% 암포테리신 안약과 전방 내 암포테리신 주입(5 µg/0.1 ml)을 시행하여 감염증이 조절되지 않아서 치료적 목적으로 각막이식을 시행한 군(Group C)의 3군에서 진행양상에 따라 교차분석으로 위험도(Risk Ratio)와 Chi-square test를 계산하였다. 초기 검진의 특징에 따른 각 군의 분포를 Chi-square test를 이용하여 차이를 계산하였으며

Table 2. Summary of cases

Case No.	Sex	Age	Fungus	Infiltration depth	Hypopyon	Ulcer area (mm <sup>2</sup> )	Injection rate	Treatment Group	Result
1	M	57	N	2	N	0.78	0	A	P
2	M	70	N	3	N	1.1	0	A	P
3	F	52	N	2	N	1.6	0	A	P
4	F	70	N	3	N	3.12	0	A	P
5	F	49	N	2	N	3.4	0	A	P
6	M	60	N	1	N	4.35	0	A	P
7	F	69	N	2	Y	6.7	0	A	P
8	M	40	Aspergillus	1	N	9.36	0	A	P
9 <sup>*†</sup>	M	5	Aspergillus Acremonium	5	N	0	10	B	I
10 <sup>*</sup>	M	20	N	4	Y	0.4	8	B	I
11 <sup>†</sup>	M	62	N	5	Y	1.33	5	B	I
12 <sup>†</sup>	M	55	Aspergillus	3	Y	2.1	3	B	I
13 <sup>†</sup>	F	63	N	4	N	3	4	B	I
14 <sup>*</sup>	M	64	N	4	Y	3.12	4	B	I
15 <sup>†</sup>	M	55	N	4	Y	9.32	5	B	I
16 <sup>†</sup>	F	62	N	4	N	24	3	B	I
17 <sup>†</sup>	F	23	Aspergillus	4	N	1.33	5	C	T
18 <sup>†</sup>	F	51	N	3	Y	1.4	1	C	T
19 <sup>*†</sup>	M	43	Candida	5	Y	3.5	4	C	E
20 <sup>†</sup>	M	71	Acemonium.	5	Y	16.77	7	C	T
21 <sup>†</sup>	M	59	Rhizopus Asperigillus	4	Y	17.8	1	C	T
22 <sup>†</sup>	M	73	Alternaria	5	Y	19.24	5	C	T
23 <sup>*</sup>	F	62	Candida	4	Y	27.9	7	C	T
24 <sup>†</sup>	F	53	Acremonium Fusarium	4	Y	30.4	4	C	T
25 <sup>†</sup>	M	76	Candida	5	Y	30	2	-	E
26	M	67	Fusarium	5	Y	32	0	-	E

Y: Yes, N: Negative, not identified.

P: Primary treatment success. I: Needed Intracameral Amphotericin. T: Needed surgical treatment. E: Eviscerated.

\*: Amphotericin mixed with BSS: success rate 75%, †: Amphoterin mixed with 5% dextrose: success rate 38%. ‡: Cataract developed.

(Table 3A) 암포테리신 안약으로 치료하여 성공한 군(Group A)과 전방 내 암포테리신 주입술을 필요한 군(Group B, C)를 비교함으로써 초기 검진 시 전방 내 암포테리신이 필요한 경우의 특성, 즉, 안약에 반응하지 않을 위험인자를 교차분석으로 계산하였다(Table 3B). 그리고, 전방 내 암포테리신 치료에 반응한 군(Group B)과 수술적 치료가 필요했던 군(Group C)를 비교함으로써 암포테리신 치료에 반응하지 않을 위험 인자를 교차분석으로 계산하였다(Table 3C). 2군 간의 침습도의 분석은 Mann-Whitney U test를 이용하였다. SPSS version 12.0를 이용하였으며 p value가 0.05미만일 때 유의하다고 판단하였다.

## 결 과

총 26명 26안을 대상으로 하였으며 이중 23안에서 완

치되었고, 3안은 안구내용물적출술을 시행하였다. 26안 중 12안에서 원인균이 증명되었으며 이들 균은 Candida (3예), Acremonium (3예), Asperigillus (5예), Fusarium (2예), Alternaria (1예), Rhizopus (1예)가 있었으며, 이중 3안은 중복감염이 있었고 Candida 군 2예와 Fusarium군 1예에서 각각 안구내용물적출술을 시행하였다. 원인균이 검출된 비율은 점안제 및 복용제 치료군(Group A)에서는 12.5%, 전방 내 암포테리신 주입군(Group B)은 25%였으며, 치료적 각막이식이 필요한 군(Group C)은 87.5%였다.

점안제 및 복용제로 완치된 눈은 8안으로 전체 26안 중 30.7%였고, 전방 내 암포테리신 주입술을 반복적으로 시행한 16안 중 8안(50%)에서 각막이식이 필요하였고, 8안(50%)에서 완치되었다(Table 2). 암포테리신 반복 주입 횟수 평균은 4.8 회로 이들 간격으로 시행하였으며, 주입 당시와 1, 3개월 후 각막내피세포의

**Table 3.** Treatment success and failure of subgroup patients with fungal keratitis and significant predictors of disease progression**Table A.** Risk factors and calculated chi-square test between Group A and Group B and Group C, respectively

Characteristics at diagnosis	Group A		Group B		Group C		p-value *
	N	N=8%	N=8%		N=8	%	
Age (yr)							0.84
≤55	11	3 27.2	4 36.3		4	36.3	
>55	13	5 38.4	4 30.7		4	30.7	
Gender							0.50
Male	14	4 28.5	6 42.8		4	28.5	
Female	10	4 40.0	2 20.0		4	40.0	
Duration of Sx							
≤7	6	3 50.0	2 33.3		1	16.6	0.51
>7	18	5 27.7	6 33.3		7	38.8	
Trauma							0.47
Present	15	4 26.6	6 40.0		5	33.3	
Absent	9	4 44.4	2 22.2		3	33.3	
Steroid use							0.30
Present	4	0 0.0	2 50.0		2	50.0	
Absent	20	8 40.0	6 30.0		6	30.0	
Ulcer size (mm <sup>2</sup> )							0.009
≤14	17	8 47.0	7 41.2		3	17.6	
>14	6	0 0.0	1 16.6		5	83.3	
Hypopyon							0.03
Present	11	0 0.0	5 45.4		6	54.5	
Absent	13	8 61.5	3 23.1		2	18.2	
Culture result							0.005
Positive	10	1 10.0	2 20.0		7	70.0	
Negative	14	7 50.0	6 42.9		1	7.1	
Infiltration Grade							0.01
Mean±SD		2.0±0.75	4.1±0.64		4.2±0.70		

\* Chi-square test.

**Table B.** Significant risk factors in primary failure with topical amphotericin alone (Group A vs. Group B and C)

Characteristics	Risk Ratio*	95 % CI	p-value
Steroid use			
Present	1.67	1.17-2.38	<0.01
Absent			
Ulcer size (mm <sup>2</sup> )			
≤14	1.80	1.19-2.7	<0.01
>14			
Hypopyon			
Present	2.2	1.10-4.39	<0.01
Absent			
Culture result			
Positive	1.8	1.03-3.16	<0.01
Negative			
Infiltration grade	Group A	Group B&C	p-value
Mean±SD	2.0±0.75	vs. 4.18±0.65	<0.001

\*: Relative risk ratio.

**Table C.** Significant risk factors in treatment failure with intracameral amphotericin (Group B vs. Group C)

Characteristics	Risk Ratio	95 % CI	P-Value
Ulcer size (mm <sup>2</sup> )			
≤14	2.78	1.01-7.64	<0.01
>14			

Group A: 0.15% Topical Amphotericin + 200 mg Itraconazole.

Group B: 0.15% Topical Amphotericin + 200 mg Itraconazole + Intracameral Amphotericin 5 µg/0.1ml, 0.1cc.

Group C: 0.15% Topical Amphotericin + 200 mg Itraconazole + Intracameral Amphotericin 5 µg/0.1 ml, 0.1 cc. + Therapeutic PKP.

감소는 발견되지 않았으나 5% dextrose에 희석한 1례와 BSS에 희석한 1례에서 백내장이 합병되었다. 그 외에 염증을 유발하여 홍채 신생혈관이 5례에서 발생하

였으며 이는 감염이 완치된 이후 퇴행하였다. 치료적 각막이식을 시행한 8예 중 7예에서 완치를 보였다. 즉 전안부 진균감염에서 약물 투여는 30.7%에서, 전방 내 암포테리신 주입치료는 50%에서, 치료적 각막이식은 87.5%에서 관해를 보였다.

26안에서 0.15% 암포테리신 안약을 점안 시작하였으며 이중 2안은 내원 시부터 각막 전층에 침습되어 있었고, 전방 내에 전방 축농이 10 mm 이상 관찰되었다 (Table 2). 안구 통증이 심하여, 전방 내 암포테리신 주입술등의 추가 치료보다는 안구내용물 적출술을 원하여 시행하였으며 2안을 제외하고 24안을 대상으로 진행에 관련된 인자를 분석하였다 (Table 3). 암포테리신 안약 점안으로 완치되었던 군(Group A)과 암포테리신 안약을 점안하였으나 병변이 진행하여 전방 내 암포테리신주입술을 시행한 군(Group B, Group C)의 내원 시의 처음 소견을 비교하였는 데, 다른 인자들은 차이가 없었으나 스테로이드 제제를 사용한 군에서 그렇지 않았던 군에 비하여 1.67 배의 위험도가 관찰되었으며 각막 궤양의 크기가 14 mm<sup>2</sup>보다 클 경우에 14 mm<sup>2</sup> 이하인 경우에 비하여 1.8배 위험하였다. 전방 축농이 관찰될 때에 관찰되지 않을 때에 비하여 2.2 배 위험하였으며, 진균이 동정되었을 때 그렇지 않을 경우에 비하여 1.8배 위험하였다 (Table 3B). Table 1에 정의된 침습도에 따라 점안 암포테리신 치료로 성공한 군과 전방 내 암포테리신 주입술이 필요한 군을 비교하였는 데, 전방 내 암포테리신 주입술이 필요한 군에서 침습도가 높았다(2.0±0.75 vs. 4.18±0.65, Mann-Whitney U test, P<0.001).

암포테리신 안약을 점안하고 전방 내 암포테리신을 주입술의 치료로 완치한 경우(Group B)와 암포테리신 치료에도 병변이 진행한 경우에 수술적 치료 (Therapeutic PKP)가 필요했던 경우(Group C)에

서 최초의 병변의 검사소견을 비교하였다. 다른 인자들은 유의한 차이가 없었으나 각막궤양의 크기가 14 mm<sup>2</sup> 보다 큰 경우가 14 mm<sup>2</sup> 이하인 경우보다 2.78 배 위험도가 관찰되었다 (Table 3C).

원인 진균에 따라 심각도(Severity Index)를 계산하였는 데, Candida의 감염일 경우 예후가 가장 불량하였으며 Fusarium, Alternaria, Rhizopus, Acremonium, Aspergillus 순으로 예후가 나빴다 (Table 4).

## 고 찰

감염성 각막궤양일 때, 초기에 면밀한 검안 및 균 배양 검사가 필요하며, 진균임을 의심 될 때 초기에 적극적인 치료가 필요하다. 전신적인 항진균제로는 안구 내 치료적 농도에 도달할 수 없거나 환자의 전신 항진균제에 부작용이 있을 경우는 국소적인 치료를 더 중점적으로 해야 한다. 본 연구에 따르면 초기 궤양 진단 시에 스테로이드 안약을 쓰고 있었던 경우, 각막 궤양의 크기가 큰 경우, 전방 축농이 관찰될 경우, 진균이 배양될 경우, 침습도가 클 경우에는 병의 진행에 위험 요소를 알 수 있었다 (Table 3). 이는 박테리아성 각막염에서 시사되는 위험 요소와 유사성을 보이며<sup>15,16</sup> 진균 감염시도 상기 위험 요소가 있는 경우, 항생제는 각막 침투력이 좋은 반면 항진균제는 침투력이 나쁜 것을 고려할 때 전방 내 주입술등의 적극적 치료가 필요함을 시사한다. 스테로이드 안약 사용은 진균 감염의 발생의 위험요소이기도 하지만 진행의 위험요소가 될 수 있다. 국소 면역 반응의 저하가 진균 침투를 막지 못하는 원인이 될 수 있기 때문이다. 진균이 배양되면 진행의 위험인자라는 점은 다소 역설적이지만, 확률적으로 각막에 침투한 진균의 양이 많을 경우에 진균 검사에서 양

Table 4. Severity index according to the fungus

Fungus genus	Total number	Group			Success * Rate (%)	Evisceration	Severity † Index	RSI ‡
		A	B	C				
Aspergillus	5	1	2	2	50		2.6	0.39
Acremonium	3		1	2	33.3		3.3	0.50
Candida	3			1	0	2	6.6	1.0
Fusarium	2			1	0	1	6	0.91
Alterina	1			1	0		4	0.67
Rhizopus	1			1	0		4	0.67

\* : Success rate of IC amphotericin injection (Group B) according to the identified fungus.

† : Severity index: Mean value of scoring treatment modality related infection control.

Values defined as Group A: 1, Group B: 2, Group C: 4, Evisceration: 8.

‡ : Relative severity index (RSI): Divided by the largest value of severity index.

성이 나올 경우가 많음을 의미하기 때문에 예후에 영향을 미칠 수 있다. 이는 박테리아성 감염 각막염의 역학조사에서 나타난 대로 균이 배양되거나 궤양의 크기가 큰 경우 각막궤양의 예후가 나쁘며<sup>15-17</sup> 따라서 진균 감염에서도 이 두 가지 요소가 예후에 가장 중요함을 시사한다. 그리고 초진 시 큰 각막궤양은 전방 내 암포테리신 주입을 하더라도 수술적 치료가 필요하게 되는 위험인자이다. 따라서 각막궤양이 클 경우는 보다 적극적인 치료가 필요하며, 각막궤양의 크기가 적을 경우에는 침습도나 전방 축농 유무, 스테로이드 안약 사용력 등의 위험인자를 고려해서 치료방법을 선택해야 하겠다.

전안부를 침범한 진균은 다른 세균 감염증과 달리 심부 각막까지 잘 침습하여 전방, 홍채, 수정체까지 도달하며, 이들 구조물은 혈관이 없는 조직이므로 진균에 대한 효과적인 면역반응이 이루어지지 못한다. 항진균제 안약 치료에도 불구하고 진균 성장이 계속되는 경우가 발생하여 결막 하 주사나 전방 내 주사를 시행하게 되는 데, 이 경우 항진균제 자체의 부작용이 발생하기도 한다. 진균에 의한 안내염일 경우 유리체절제술 후 암포테리신을 5  $\mu\text{g}/0.1\text{ mL}$ 의 농도로 유리체강 내로 주입할 때에 안구 내 독성은 없다고 알려져 있다.<sup>18</sup> Kaushik<sup>9</sup>와 Kuriakose et al<sup>19</sup>에 의한 증례보고에서 전방 내 암포테리신 주입술은 비교적 효과적이면서 안전하다고 보고하였다. 국내에서도 Park and Kim<sup>20</sup>에 의하면 전방 내 암포테리신 주입술을 한 차례의 전방 내 주입함으로써 완치가 되었으며, 약 자체의 효과뿐만 아니라 면역기능의 강화도 기전의 한 부분을 차지할 것으로 주장하였다. 본 연구에서는 진균 감염환자 중 점안약과 경구약으로 완치되지 않은 16안에서 반복적인 전방 내 암포테리신 주입술로 완치된 경우가 50%로 실제로 전 연구의 75%에서 보고한 것보다 치료 성적이 낮았다.<sup>19</sup> 이는 이미 병원을 내원할 당시 진행 정도도 영향이 있겠지만 암포테리신에 대한 균의 감수성의 차이일 가능성이 크며, 본 연구에서 균이 동정된 환자에서 균에 따른 암포테리신 치료성적을 비교한 결과 *Aspergillus* 균이 50%의 치료성적을 나타내었으며 나머지 균은 *Aspergillus*균보다는 치료성적이 나빴으며 이는 증례수가 적기 때문일 수도 있으므로 추가적인 연구가 필요하다고 생각한다(Table 4). 일반적으로 암포테리신에 대한 감수성이 주로 *Aspergillus* 균과 *Candida*에 효과적인 것을 고려하면 *Fusarium* 균들이 동정된 경우는 결국 각막이식이 필요했음을 알 수 있었다. 따라서, 현재 암포테리신 이외에 전방 주입에 사용 할 수 있는 항진균제는 그 안정성과 유효성이 알려져 있지 않으나 *Fusarium* 균의 암포테리신에 대한 불규칙한 치료반응을 고려하면 Natamycin도 전방 주

입술에 응용할 수 있도록 각막 내피세포에 대한 독성과 용해 시 물질의 안정성에 대한 추가적인 연구가 시행되어야 할 것이다.

초기 검진 시 침습도가 높을 경우(균사가 전방에 관찰될 경우), 진균종이 전방에서 관찰될 때는 항 진균제 투여가 정상 상피세포를 통과하기 매우 어려우므로 전방 내 암포테리신 주입술이 반드시 필요하게 된다. 대상 환자 중 1안에서는 각막 외상에 인하여 각막의 일차 봉합을 시행한 후 4개월 후에 각막에 감염 병변이 없이 전방 내 진균종이 관찰되었으며 이 경우는 다른 치료방법의 선택의 여지가 없었기 때문에 항진균제 전신 투여 및 반복적인 암포테리신 전방 주입술을 10회 시행하였다. 이 경우 암포테리신은 BSS 용액에 희석하여 사용하였는데 이후 진균 감염은 완전히 관해되었으며 암포테리신 주입술 후 외래에서 경과관찰을 하면서 계속적으로 6개월까지 시행한 각막내피세포 검사상 각막내피세포의 수와 모양에 이상소견은 관찰되지 않았다. 그러나 암포테리신 주입으로 발생하였을 것으로 추정되는 후낭 백내장이 1개월 후에 발견되어 백내장 제거술 및 인공수정체 수술을 받았으며 술 후 교정 시력은 20/30으로 관찰되었다. 즉, 각막 병변이 없는 심부 감염의 경우에는 항진균제 전방 주입술이 도움이 될 것으로 사료되며 약 10회의 반복 주사로는 각막 내피세포에는 큰 영향이 없으나 백내장을 발생시킬 수 있었다.

본 연구에 따르면 원인균이 *Candida*일 경우 100%에서 수술적 치료가 필요하였으며, 66%에서 안구내용물 적출술을 시행하였다. 계산한 심각도 역시 *Candida*가 가장 컸으며 *Fusarium*이 그 다음으로 큰 심각도를 가졌고, *Aspergillus*에서 가장 심각도가 낮았다. 따라서 원인균이 *Candida*일 경우는 초기 적극적인 치료가 필요함을 시사한다(Table 4). *Candida*에 의한 감염은 인도에서 Gopinathan et al<sup>21</sup>이 보고에 따르면 원인 진균의 0.7% 정도의 드물지만 미국의 Wills Eye Hospital, Philadelphia 발표에 따르면 진균 중 45.8%로 흔한 원인 중의 하나이다.<sup>1</sup> Lalitha et al<sup>13</sup>이 진균 각막염에서 위험인자로는 크고 깊은 각막궤양, *Aspergillus*에 의한 감염일 때 치료에 반응을 하지 않았다고 주장한 반면 Jones et al<sup>22</sup>은 *Fusarium*에 의한 진균 감염일 때 보다 파괴적이라고 보고하였다. *Fusarium*과 *Aspergillus* 둘 다 개발도상국에서 진균 각막염의 가장 흔한 원인이며 일반적으로 *Fusarium*은 조직에 대한 파괴력이 강하고, *Aspergillus*의 경우 비교적 조직 파괴력이 약하다고 알려져 있으나, 연구 결과의 차이는 연구한 국가와 기후, 위생 등의 환경적 요인과 사용한 항진균제의 기전 및 치료시기, 치료적 각막이식 등에 의해 종합적으로

영향을 받을 것으로 생각된다.

전방 내 암포테리신 주입술은 전안부를 침범한 진균 감염에서 점안 투여에 반응하지 않는 경우 대체 요법으로 사용할 수 있는 방법이지만 암포테리신을 주입한 후 일시적으로 홍채염 등의 염증반응을 보이면서 전방이 혼탁해지는 경우가 있었고 홍채 신생혈관을 유발 시킨 경우도 있었으나 이는 저절로 관해 되었다. 암포테리신 치료 중 일시적인 안압이 상승과 염증반응으로 환자들이 통증을 호소하는 경우도 있었고 영구적인 합병증으로는 백내장을 발생 시켰다. 백내장은 추후 수술적 치료로 제거가 가능함을 고려할 때 전방 내 암포테리신 주입술은 비교적 합병증이 적은 안전한 시술이라고 판단할 수 있겠다. 본 저자들은 초기에는 다른 저자들이 보고한 대로 19.5% 포도당 용액을 사용하였으나 반복 주입 시 염기조성의 차이 및 삼투압의 차이로 각막 내 피세포에 대한 손상이 우려되었기 때문에 희석용액으로 BSS를 사용하였다. 암포테리신은 pH가 4.2이하로 되거나 Sodium chloride, Calcium gluconate 등과 같은 전해질과 만날 경우 침전물이 침착될 수 있다고 알려져 있다.<sup>23</sup> 그래서 BSS 용액으로 희석 시, 암포테리신의 침전 및 그로 인한 효용성의 저하가 우려되었으나 실제로 육안적으로는 침전을 관찰할 수 없었다. 암포테리신을 5% 포도당으로 희석하더라도 전방으로 주입하면 방수와 직접적으로 만나게 되기 때문에 방수와 동일한 전해질로 만든 BSS용액으로 희석하더라도 약효의 큰 차이는 없을 것으로 기대된다. 저자들은 침전물이 생기지 않는다면 방수와 같은 오스몰 농도를 가진 BSS용액을 희석액으로 더 선호하였다. BSS사용은 반복 주입 시 백내장의 발생을 억제 할 수는 없으나 적어도 내피세포 손상을 줄이는 데에는 도움이 될 것으로 사료된다. 저자들은 반복 주입 시 이를 간격으로 시행하였는데 실제 전방 내의 방수유출이 약 2시간이면 완전히 순환이 이루어 지는 것을 고려한다면 매일 주사 또는 1일 2회 주사도 도움이 될 것으로 판단된다. 하지만 암포테리신의 독성과 염증 유발, 내피세포의 손상을 고려한다면 주입 간격에 대해서도 실험적인 안정성연구가 필요하다 하겠다. 결론적으로, 전방 내 암포테리신 주입술은 이차적인 안내염을 방지하기 위해서 무균조작이 필수적이며 아직까지 전방 내 적절한 투여용량, 주입간격에 대해서 명확히 규명되지 않았기 때문에 이에 대해서는 좀더 연구가 필요하다고 생각된다. 또한, 주입 초기에 염증이 심해지는 경우가 있기 때문에 반복 주입 시 주의 깊고 세심한 판단 및 경과 관찰이 요구된다고 하겠다.

본 연구는 대상환자수가 26안으로 비교적 적은 환자를 대상으로 한 의무기록 후향적 조사의 한계점은 있

나, 초진 시 진균 궤양이 의심될 때, 궤양의 크기, 침습도, 전방축농 등의 소견을 유의해서 점안 치료, 전방 내 주입치료 및 각막이식 등의 치료방법을 정하고 환자에게 치료 성적 및 예후를 설명하여 주는 데에도 기초 자료로 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

## 참고문헌

- 1) Tanure MA, Cohen EJ, Sudensh D, et al. Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania. *Cornea* 2000;19:307-12.
- 2) Chang CW, Ho CK, Chen ZC, et al. Fungi genus and concentration in the air of onion fields and their opportunistic action related to mycotic keratitis. *Arch Environ Health* 2002;57:349-54.
- 3) Panda A, Sharma N, Das G, et al. Mycotic keratitis in children: epidemiologic and microbiologic evaluation. *Cornea* 1997;16:295-9.
- 4) Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Vasu S, et al. Epidemiological characteristics and laboratory diagnosis of fungal keratitis: a three-year study. *Indian J Ophthalmol* 2003;51:315-21.
- 5) Srinivasan M, Gonzales CA, George C, et al. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, south India. *Br J Ophthalmol* 1997;81:965-71.
- 6) Srinivasan M. Fungal keratitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:321-7.
- 7) O'Day DM. Selection of appropriate antifungal therapy. *Cornea* 1987;6:238-45.
- 8) O'Day DM, Head WS, Robinson RD, Clanton JA. Corneal penetration of topical amphotericin B and natamycin. *Curr Eye Res* 1986;5:877-82.
- 9) Kaushik S, Ram J, Brar GS, et al. Intracameral amphotericin B Initial experience in severe keratomycosis. *Cornea* 2001;20:715-9.
- 10) Xie L, Dong X, Shi W. Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1070-4.
- 11) Panda A, Vajpayee RB, Kumar TS. Critical evaluation of therapeutic keratoplasty in cases of keratomycosis. *Ann Ophthalmol* 1991;23:373-6.
- 12) Myung NH, Yang YS, Kim JD. The result of surgical managements of three case of refractory fungal corneal ulcer. *J Korean Ophthalmol Soc* 1994;35:1572-6.
- 13) Lalitha P, Prajna NV, Kabra A, et al. Risk factors for treatment outcome in fungal keratitis. *Ophthalmology* 2006;113:526-30.
- 14) Jones DB. Initial therapy of suspected microbial corneal ulcers: Specific antibiotics therapy based on corneal smears. *Surv Ophthalmol* 1979;24:105-16.
- 15) Mah-Sadorra JH, Najjar DM, Rapuano CJ, et al. Serratia corneal ulcers: a retrospective clinical study. *Cornea* 2005;24:793-800.



- 16) Morlet N, Minassian D, Butcher J. Risk factors for treatment outcome of suspected microbial keratitis. Ofloxacin Study Group. Br J Ophthalmol 1999;83:1027-31.
- 17) Wilhelmus KR, Schlech BA. Clinical and epidemiological advantages of culturing bacterial keratitis. Cornea 2004;23:38-42.
- 18) Souri EN, Green WR. Intravitreal amphotericin-B toxicity. Am J Ophthalmol 1974;78:77-81.
- 19) Kuriakose T, Kothari M, Paul P, et al. Intracameral amphotericin B injection in the management of deep keratomycosis. Cornea 2002;21:653-6.
- 20) Park SH, Kim MS. A case report of intracameral amphotericin B injection in the management of deep keratomycosis. J Korean Ophthalmol Soc 2004;45:681-5.
- 21) Gopinathan U, Garg P, Fernandes M, et al. The epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis: a 10-year review at a referral eye care center in South India. Cornea 2002;21:555-9.
- 22) Jones BR. Principles in the management of oculomycosis. Am J Ophthalmol 1975;79:719-51.
- 23) Gotz VP, Mar DD, Roche JJ. Compatibility of amphotericin B with drugs used to reduce adverse reactions. Am J Hosp Pharm 1981;38:378-9.

**=ABSTRACT=**

## **Risk Factors Affecting Efficacy of Intracameral Amphotericin Injection in Deep Keratomycosis**

**Je Hyun Seo, M.D.<sup>1,2</sup>, Won-Ryang Wee, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>,  
Jin Hak Lee, M.D. Ph.D.<sup>1,3</sup>, Mee Kum Kim, M.D. Ph.D.<sup>1,2</sup>**

*Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine<sup>1</sup>, Seoul, Korea  
Seoul Artificial Eye Center, Seoul National University Hospital Clinical Research Institute<sup>2</sup>, Seoul, Korea  
Department of ophthalmology, Seoul National University Bundang Hospital<sup>3</sup>, Seoul, Korea*

**Purpose:** To investigate the clinical efficacy of intracameral amphotericin injection and to evaluate risk factors affecting primary treatment success in fungal infection invading the anterior segment of the eye.

**Methods:** Twenty-six eyes of 26 patients diagnosed with fungal infection in the anterior segment were studied. The initial treatment regimen was a topical 0.15% amphotericin application and itraconazole oral administration after culture. Amphotericin (5 ug/0.1 ml, 0.1 cc) was repeatedly injected intracamerally when the infection intensified. Penetrating keratoplasty was conducted for eyes unresponsive to intracameral amphotericin injection. The relative risk ratios of ulcer size, infiltration depth, culture positivity, and hypopyon were compared in each treatment group to evaluate the treatment response.

**Results:** Of patients with fungal infection, 30.7% were cured with intracameral amphotericin injection, while 30.7% needed penetrating keratoplasty. Intracameral amphotericin injection was needed in the presence of large corneal ulcers ( $>14 \text{ mm}^2$ ), hypopyon, positive fungal culture, use of steroid eye drops, and deep infiltration at initial examination. Large ulcer size ( $>14 \text{ mm}^2$ ) was the main risk factor for needing penetrating keratoplasty. Of the eyes *Candida* infection, 66.5% needed evisceration.

**Conclusions:** Large ulcer size and the isolation of *Candida* were poor prognostic factors related to the efficacy of intracameral amphotericin injection.

J Korean Ophthalmol Soc 48(9):1202-1211, 2007

**Key Words:** *Candida*, Fungal infection, Intracameral amphotericin injection, Prognostic indicator, Ulcer size

---

Address Reprint requests to **Mee Kum Kim, M.D.**

Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine

#28 Yeongeon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: 82-2-2072-2665, Fax: 82-2-741-3187, E-mail: kmk9@snu.ac.kr