

= 증례보고 =

약제 내성을 지닌 페니실리움 안내염에서 유리체강내 보리코나졸 주입술을 이용한 치료 1예

이성복^{1,2} · 박창준¹ · 김정열^{1,3}

충남대학교 의과대학 안과학교실¹, 충남대학교병원 암공동연구소², 충남대학교 의학연구소³

목적 : 약제 내성을 지닌 *Penicillium* 안내염을 유리체강내 voriconazole 주입술을 이용하여 치유한 예가 있어 이를 보고하고자 한다.

증례요약 : 73세 남자가 백내장 수술후 발생한 안내염으로 배양검사 및 유리체강내 vancomycin, ceftazidime 주입술을 시행하였다. 주입술후 안내염의 호전은 없었고, 배양검사상 *Penicillium* 종이 나왔다. 진균성 안내염으로 진단하고 유리체절제술, 인공수정체제거술, 유리체강내 amphotericin B 주입술을 시행하였으나 안내염 지속되어 본원으로 전원되었다. 내원당시 교정시력은 안전수동이었고, 전방축농 및 염증성 막이 전방을 채우고 있었다. 약제 내성을 지닌 *Penicillium* 안내염으로 진단하고 유리체절제술, 유리체강내 voriconazole 주입술을 시행하였다. 수술후 안내염은 호전되었으며, 현재까지 안내염의 재발소견은 보이지 않았다.

결론 : Voriconazole은 기존의 항진균제에 내성을 지닌 진균성 안내염의 치료에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

〈한안지 48(11):1583-1587, 2007〉

백내장 수술후 안내염의 발생빈도는 0.07~0.13% 정도로 매우 드물게 발생하며,^{1,2} 이중 진균성 안내염은 더 드물게 발생하지만 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있다.³

최근 널리 사용되는 항진균제인 amphotericin B, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, flucytosine 등은 전신적 사용시 안내침투력(intraocular penetration)이 좋지 않거나, 광범위한 항진균력(broad spectrum of antifungal activity)을 갖지 않아 진균성 안내염의 치료에 어려움이 많다.⁴⁻⁹ 이에 반해 voriconazole은 다른 항진균제보다 광범위한 항진균력을 갖고 있고,⁹⁻¹¹ 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)가 낮으며,¹⁰ 전신적으

로 사용시 안내침투력이 좋은 것으로 알려져 있다.¹¹

저자들은 수정체초음파유화술 및 후방인공수정체삽입술후 *Penicillium* 안내염이 발생하여 유리체절제술, 인공수정체제거술, 유리체강내 amphotericin B 주입술을 시행하였으나 안내염이 호전되지 않아 본원으로 전원된 환자를 유리체강내 voriconazole 주입술을 통하여 효과적으로 치료한 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

73세 남자 환자가 개인병원에서 우안 수정체초음파유화술 및 후방인공수정체삽입술을 시행받고, 수술후 8일째 발생한 우안 시력저하와 분비물을 주소로 타병원으로 전원되었다. 타병원 전원 당시 우안 교정시력은 안전수지, 안압은 22 mmHg 이었고 우안 결막의 심한 충혈, 전방염증 및 유리체혼탁이 관찰되었다.

타병원에서 백내장 수술후 발생한 안내염 진단하에 전방 및 유리체 배양검사후 유리체강내 vancomycin (1.0 mg/0.1 ml)과 ceftazidime (2.0 mg/0.1 ml) 주입술을 시행하고, vancomycin (50 mg/ml)과 ceftazidime (50 mg/ml)을 점안하였다. 전방과 유리체 배양검사 모두 Sabouraud's agar plate에서

〈접수일 : 2007년 4월 17일, 심사통과일 : 2007년 7월 31일〉

통신저자 : 김 정 열

대전시 중구 대서동 640

충남대학교병원 안과

Tel: 042-280-8433, Fax: 042-255-3745

E-mail: kimjy@cnu.ac.kr

* 본 논문의 요지는 2007년 대한안과학회 제97회 춘계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

깃털모양의 연한 보라빛의 진균이 배양되었고 *Penicillium* 종으로 확인되었다. *Penicillium*에 의한 진균성 안내염으로 진단하고, 유리체강내 amphotericin B 주입술($5\text{ }\mu\text{g}/0.1\text{ ml}$)을 시행하였다. 0.15% amphotericin B 점안제를 한시간마다 사용하였고, fluconazole을 경구로 복용하였다.

백내장 수술후 10일째 이러한 치료에도 전방축농 및 유리체 혼탁이 증가되어 유리체절제술, 유리체강내 amphotericin B 주입술($5\text{ }\mu\text{g}/0.1\text{ ml}$)을 시행하였다. 이후 안내염 소견 호전되지 않아 백내장 수술후 22일째 다시 유리체절제술을 시행하면서 인공수정체를 제거하고 유리체강내 amphotericin B 주입술($5\text{ }\mu\text{g}/0.1\text{ ml}$)을 시행하였다.

하지만 두차례의 수술후에도 안내염 소견이 악화되어 본원으로 전원되었다.

본원 내원 당시 환자는 안통은 없었으나 분비물이 많았고, 우안 교정시력은 안전수동, 안압은 8 mmHg였다. 세극등검사상 전방이 염증성 막 및 전방축농으로 가득 차 있었고, 이로 인해 망막 관찰이 불가능하였다. 초음파 검사상 안내염에 의한 유리체 혼탁으로 추정되는 유리체내 반향증가를 확인할 수 있었다(Fig. 1).

Amphotericin B나 fluconazole 등의 기존 항진균제에 내성을 보이는 진균성 안내염으로 진단하고, 유리체절제술, 유리체강내 voriconazole 주입술($50\text{ }\mu\text{g}/0.1\text{ ml}$)을 시행하였다. voriconazole을 하루

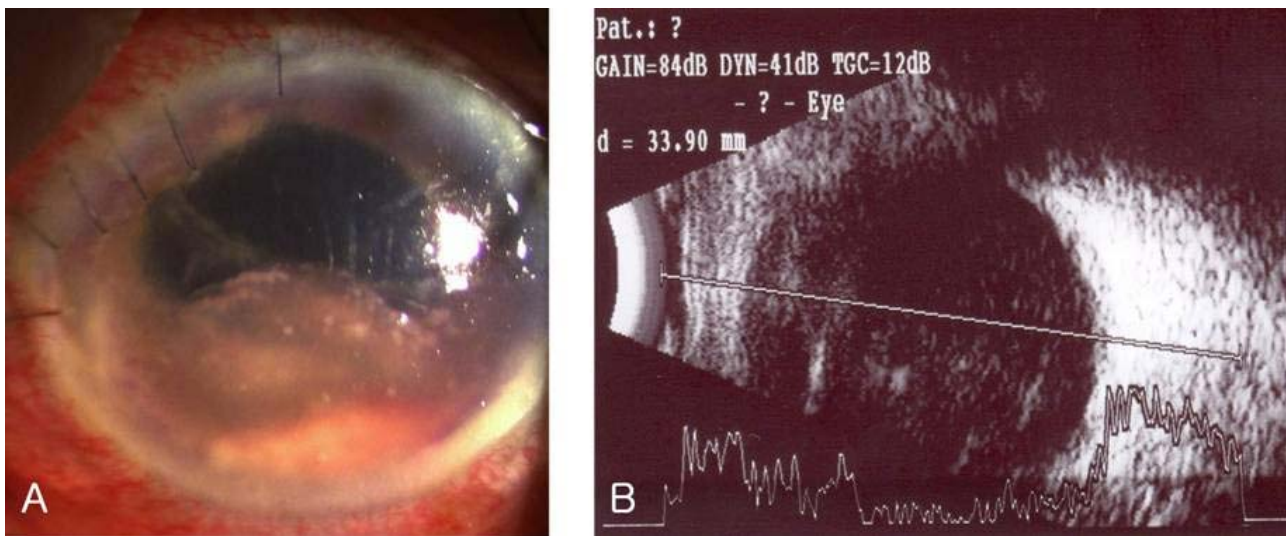


Figure 1. Photographs at the initial visit to our hospital. (A) Hypopyon and thick exudative membrane had filled in the anterior chamber. (B) The B scan ultrasonograph shows high echogenicity in the vitreous cavity.

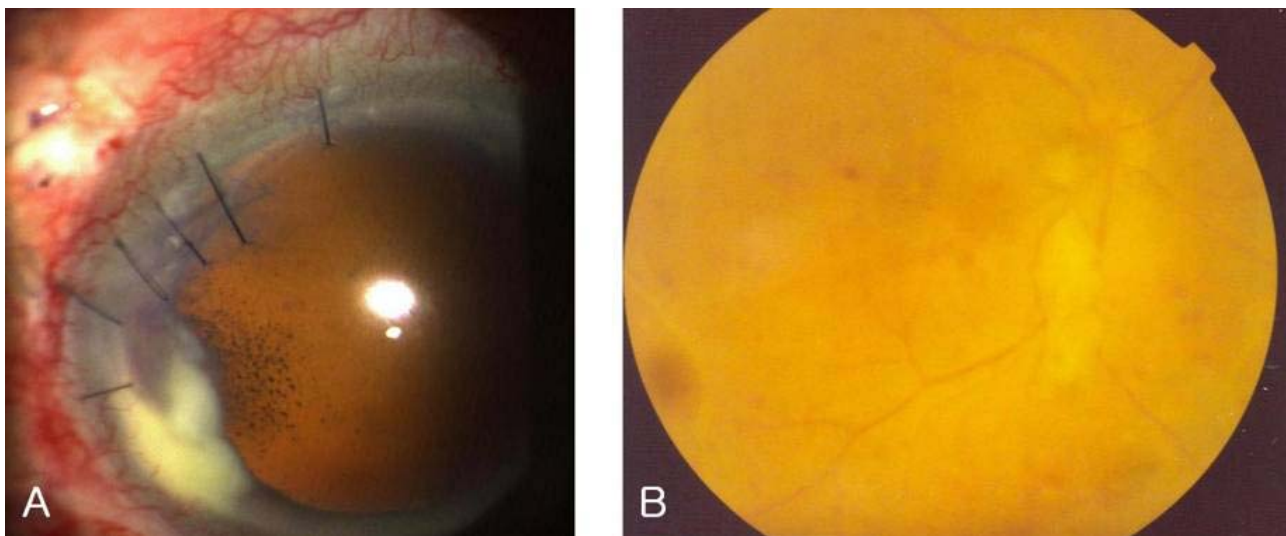


Figure 2. Photographs at 4 months after vitrectomy and intravitreal voriconazole injection. (A) Inflammatory reaction in the anterior chamber nearly disappeared. (B) Fundus photograph. Vitreous opacity nearly disappeared.

200 mg씩 하루 2회 복용하였고, 1% voriconazole 을 한시간마다 점안하였다. 수술후 4일째 유리체강내 voriconazole 주입술 (50 µg/0.1 ml)을 다시 시행하였다. 재주입술후 3일째부터 전방염증이 서서히 호전되는 양상을 보였고, 망막 및 시신경의 윤곽이 희미하게 보이기 시작하였다.

수술후 15일째 퇴원시까지 시력호전은 없었으나, 망막 및 시신경은 뚜렷하게 관찰할 수 있을 정도로 매체가 맑아졌으며, 유리체내 혼탁은 많이 감소하였다. 유리체절제술 4개월후인 현재 유리체 혼탁은 소실되었으며, 안내염 재발조건 없이 잘 유지되고 있다(Fig. 2).

고 찰

Penicillium 종은 자연과 병원 주위에 산재되어 있으며, 특히 검사실의 오염물에 흔히 존재하고, 객담, 기관지 분비물, 인체표면 등에 쉽게 분리될 수 있으며, 정상 결막낭에도 흔하게 존재한다.^{12,13} *P. chrysogenum*, *P. citrinum*, *P. janthinellum*, *P. marneffeii*, *P. purpurogenum* 등이 있으며, *P. marneffeii*를 제외하고 나머지는 모두 filamentous 진균으로, 빗자루 모양의 포자형성을 하며 흔히 청녹색이나 황녹색을 보이나 종에 따라 다른 색깔을 나타낸다.¹² Sabouraud's agar plate에서 보라빛의 깃털 모양을 띄며, 주로 호흡기감염, 심내막염, 요로감염, 외이감염 등이 보고되고 있으며,¹² 각막염^{14,15}이나 안내염¹⁶⁻¹⁸은 드물게 보고되고 있다. 특히 외상이나 안내수술후 발생한 Penicillium 안내염은 매우 드물게 보고되고 있고,^{17,18} 아직 국내에는 보고된 바 없다.

Penicillium 종에 대한 기존 항진균제의 감수성에 대한 보고는 매우 제한적으로 이루어져 왔으며, 종에 따라 항진균제의 감수성과 최소억제농도가 다른 것으로 알려져 있다. *P. chrysogenum*에 amphotericin B, itraconazole, ketoconazole, voriconazole 등은 낮은 최소억제농도를 갖고, *P. marneffeii*는 amphotericin B, flucytosine, fluconazole에 높은 최소억제농도를 가지며, itraconazole, ketoconazole, voriconazole에 상대적으로 낮은 최소억제농도를 갖는 것으로 알려져 있다.^{12,19-21}

최근 널리 사용되는 항진균제로는 amphotericin B, fluconazole, itraconazole, ketoconazole flucytosine 등이 있다. Amphotericin B는 진균성 안내염의 일차 치료약제로 사용되고 있으나, 전신적 사용시 안내침투력이 좋지 않고, 신독성, 과민증, 혈소판 감소증, 발열, 오한, 경련, 정맥염 등의 위험이 있어, 주로 점안약이나 유리체강내 주입술로 사용하고 있다.⁴

Fluconazole은 전신적 및 유리체강내로 모두 사용 가능하나 광범위한 항진균력을 가지고 있지 않은 것으로 보고되고 있다.^{5,6,9} 그밖에 itraconazole, ketoconazole, flucytosine은 전신적 사용시 안내침투력이 좋지 않은 것으로 알려져 있다.^{7,8}

Voriconazole은 triazole 계의 새로운 항진균제로 cytochrome P450를 매개하여 이루어지는 14- α -sterol demethylation을 억제함으로써, 진균의 세포막 생성과 세포 성장에 필수적인 ergosterol의 생합성 과정의 중요한 단계의 진행을 차단한다.²² 경구투여 후에도 혈액뿐만 아니라 방수와 유리체에도 높은 치료농도를 유지하여, 전신적 사용시 안내침투력이 좋은 것으로 알려져 있다.¹¹ 또한 광범위한 항진균력을 가져 Aspergillus species, Scedosporium species, Fusarium species, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Paracoccidioides marneffeii, fluconazole-resistant Candida species, Penicillium species 등에 감수성이 높은 것으로 알려져 있다.^{10,11}

Voriconazole의 유리체강내주입시 약제농도에 대한 보고가 몇차례 있었다. Gao et al²³은 동물 실험에서 25 µg/ml이하의 농도에서는 망막전위도나 조직학적에서 이상이 나타나지 않았다고 보고하면서, 인체에서는 100 µg의 용량까지는 안전할 것이라고 하였다. Sen et al²⁴은 진균성 안내염 환자 5명에서 50 µg/0.1 ml를, Kramer et al²⁵은 Aspergillus 안내염에서 유리체절제술과 함께 100 µg/0.1 ml를 유리체강내 주입하여 좋은 효과를 보았다고 보고하였다. 이에 본 저자들도 50 µg/0.1 ml를 유리체강내에 주입하였다.

저자들은 백내장 수술후 발생한 약제 내성을 지닌 Penicillium 안내염에서 유리체강내 voriconazole 주입술을 이용하여 치료한 1예를 경험하였고, 이는 아직까지 국내에 보고된 바 없다. Voriconazole은 다른 항진균제보다 광범위한 항진균력을 가지고, 최소억제농도가 낮으며, 전신적 사용시 안내침투력이 좋아 약제 내성을 지닌 진균성 안내염에 유용할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Aaberg TM Jr, Flynn HW Jr, Schiffman J, Newton J. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis survey. A 10-year review of incidence and outcomes. Ophthalmology 1998;105:1004-10.
- 2) Kresloff MS, Castellarin AA, Zarbin MA. Endophthalmitis. Surv Ophthalmol 1998;43:193-224.

- 3) Narang S, Gupta A, Gupta V, et al. Fungal endophthalmitis following cataract surgery: clinical presentation, microbiological spectrum, and outcome. *Am J Ophthalmol* 2001;132:609-17.
- 4) Sourì EN, Green WR. Intravitreal amphotericin B toxicity. *Am J Ophthalmol* 1974;78:77-81.
- 5) O'Day DM, Foulds G, Williams TE, et al. Ocular uptake of fluconazole following oral administration. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1006-8.
- 6) Schulman JA, Peyman G, Fiscella R, et al. Toxicity of intravitreal injection of fluconazole in the rabbit. *Can J Ophthalmol* 1987;22:304-6.
- 7) O'Day DM, Head WS, Robinson RD, et al. Intraocular penetration of systemically administered antifungal agents. *Curr Eye Res* 1985;4:131-4.
- 8) Savani DV, Perfect JR, Cobo LM, Durack DT. Penetration of new azole compounds into the eye and efficacy in experimental *Candida* endophthalmitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:6-10.
- 9) Marangon FB, Miller D, Giaconi JA, Alfonso EC. In vitro investigation of voriconazole susceptibility for keratitis and endophthalmitis fungal pathogens. *Am J Ophthalmol* 2004;137:820-5.
- 10) Espinel-Ingroff A, Boyle K, Sheehan DJ. In vitro antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS methods: review of literature. *Mycopathologia* 2001;150:101-15.
- 11) Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER, et al. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol* 2004;122:42-7.
- 12) Rippon JW. Medical mycology, 2nd ed. Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders 1982;659-94.
- 13) Yang KJ, Kim SJ, Park BI. Mycotic flora in normal conjunctival sac. *J Korean Ophthalmol Soc* 1989;30:9-16.
- 14) Arora R, Gupta S, Raina UK, et al. *Penicillium* keratitis in vernal Keratoconjunctivitis. *Indian J Ophthalmol* 2002;50:215-6.
- 15) Hahn YH, Byun KS, Chang MW. A case of *penicillium* keratitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 1995;36:373-7.
- 16) Galland F, le Goff L, Conrath J, Ridings B. *Penicillium chrysogenum* endophthalmitis: a case report. *J Fr Ophtalmol* 2004;27:264-6.
- 17) Eschete ML, King JW, West BC, Oberle A. *Penicillium chrysogenum* endophthalmitis. *Mycopathologia* 1981;74:125-7.
- 18) Savir H, Henig E, Lehrer N. Exogenous mycotic infections of the eye and adnexia. *Ann Ophthalmol* 1978;10:1013-8.
- 19) Kappe R. Antifungal activity of the new azole UK-109, 496 (voriconazole). *Mycoses* 1999;42:S83-6.
- 20) Imwidthaya P, Thipsuvan K, Chairasert A, et al. *Penicillium marneffeii*: types and drug susceptibility. *Mycopathologia* 2001;149:109-15.
- 21) McGinnis MR, Nordoff NG, Ryder NS, Nunn GB. In vitro comparison of terbinafine and itraconazole against *Penicillium marneffeii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1407-8.
- 22) Ghannoum MA, Kuhn DM. Voriconazole-better chances for patients with invasive mycosis. *Eur J Med Res* 2002;7:242-56.
- 23) Gao H, Pennesi ME, Shah K, et al. Intravitreal voriconazole: an electroretinographic and histopathologic study. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1687-92.
- 24) Sen P, Gopal L, Sen PR. Intravitreal voriconazole for drug-resistant fungal endophthalmitis: case series. *Retina* 2006;26:935-9.
- 25) Kramer M, Kramer MR, Blau H, et al. Intravitreal voriconazole for the treatment of endogenous *Aspergillus* endophthalmitis. *Ophthalmology* 2006;113:1184-6.

=ABSTRACT=

A Case of Intravitreal Voriconazole for the Treatment of Drug-resistant *Penicillium* Endophthalmitis

Sung Bok Lee, M.D.^{1,2}, Chang Jun Park, M.D.¹, Jung Yeul Kim, M.D.^{1,3}

*Department of Ophthalmology, College of Medicine, Chungnam National University¹,
Cancer Research Institute, Chungnam National University Hospital², Research Institute for Medical Science,
Chungnam National University³, Daejeon, Korea*

Purpose: To report a case of a drug-resistant *Penicillium* endophthalmitis that was treated with intravitreal voriconazole injection.

Case summary: A 73-year-old male who developed endophthalmitis after cataract surgery was treated with intravitreal vancomycin and ceftazidime injection after aqueous and vitreous cultures were done. The condition were not improve after intravitreal injection, and the culture showed *Penicillium* species. Fungal endophthalmitis was diagnosed and pars plana vitrectomy, intraocular lens removal, and intravitreal amphotericin B injection were performed. However, a progressive worsening of the ocular condition was observed, and the patient was transferred to our hospital. At initial visit, the best corrected visual activity was hand movement. The hypopyon and thick exudative membrane filled the anterior chamber. Pars plana vitrectomy and intravitreal voriconazole injection were performed under the diagnosis of drug-resistant *Penicillium* endophthalmitis. The condition improved after the operation, and there was no recurrence of endophthalmitis until four months after vitrectomy.

Conclusions: Voriconazole is useful in the treatment of drug-resistant fungal endophthalmitis.

J Korean Ophthalmol Soc 48(11):1583-1587, 2007

Key Words: Fungal endophthalmitis, *Penicillium* endophthalmitis, Voriconazole

Address reprint requests to **Jung yeul Kim, M.D.**

Department of Ophthalmology, Chungnam National University Hospital

#640 Daesa-dong, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea

Tel: 82-42-280-8433, Fax: 82-42-255-3745, E-mail: kimjy@cnu.ac.kr