

= 증례보고 =

라섹 후 발생한 진균성 각막염에서 보리코나졸을 이용한 치료 1예

윤종억 · 김상우 · 하병진 · 김태임 · 김응권

연세대학교 의과대학 안과학교실, 시기능 개발연구소

목적: 전방을 침범한 진균성 각막염에서 amphotericin B, natamycin으로 효과가 없어 voriconazole을 사용한 후 호전된 1예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례요약: 31세 남자가 라섹을 받고 5일째부터 시작된 좌안의 통증, 충혈, 시력저하로 수술 7일째 대학병원으로 전원되었다. 내원 당시 좌안 시력은 안전수동 30 cm였고, 각막상피결손 및 실질침윤, 전방 내 다수의 세포가 관찰되었다. gatifloxacin, tobramycin, amphotericin B, natamycin 점안액을 사용하였으나 잘 반응하지 않고 전방충농이 생겨 본원으로 전원되었다. 본원 전원 당시 좌안 나안시력은 안전수지 30 cm였고 전방충농, 윤상의 실질침윤을 보였다. 본원에서 2% voriconazole 점안액을 2시간 간격으로 점안하면서 실질침윤의 축소 및 전방충농의 소실을 보이다가 내원 12일째 다시 전방충농이 재발하여 전방 내 voriconazole 주사술(50 µg/0.1 cc)을 시행한 후 5% voriconazole 점안액을 1시간 간격으로 점안하면서 전방충농이 소실되고 호전되어 퇴원하였다. 내원 6개월 후 나안시력은 좌안 0.5로 호전되었다.

〈대한안과학회지 2008;49(10):1680-1684〉

진균성 각막염은 감염성 각막염의 6~20%를 차지하며 세균성 각막염에 비하여 흔하지 않는 질환이지만 아시아에서 높은 빈도로 발생하며 전충각막이식이 필요하게 되는 감염성 각막염의 약 50%를 차지하므로 중요한 의미를 가진다.¹ 진균성 각막염은 점안용 광범위 항생제와 부신피질호르몬제 사용의 증가와 향상된 검사실 진단기술로 최근 40여 년에 걸쳐 현저하게 증가되는 추세이며² 엑시머레이저 각막절제술과 라식 및 라섹 후에 생기는 감염성 각막염은 드물지만 시력을 위협할 수 있는 심각한 합병증 중의 하나이다.³

한국인에서 진균각막염을 일으키는 흔한 원인균주는 Fusarium, Aspergillus, Candida 종으로 알려져 있다.¹⁴ Voriconazole은 새로운 triazole계 항진균제들 중 하나로써, 다양한 진균들, 특히 침습성이 강한 Aspergillus, Scedosporium, Fusarium 종의 감염에 두드러진

효과를 보이는 것으로 알려져 있다.^{3,4} 현재 국내에서는 VfendTM라는 상품명으로 시판되는 voriconazole은 경구 및 정맥투여만 승인되어 있으며, 타 항진균제에 치료저항이 있거나 대체가 불가피할 경우에만 보험적용을 받게 되어 있다. 최근 voriconazole을 진균성 각막염에 점안, 경구로 사용하여 좋은 결과를 얻은 결과들이 많이 보고되고 있으며⁵⁻⁸ 진균성 각막염에 의한 endophthalmitis에서 유리체강내 voriconazole 주사술을 시행하여 호전되었다는 보고도 있었다.^{9-11,16} 또한 치료에 잘 반응하지 않던 심부 진균각막염에서 amphotericin을 전방 내로 주입하여 효과적으로 치유한 예가 국내에서 보고된 바 있다.¹⁵

본 증례에서는 진균성 각막염이 의심되어 초기에 amphotericin B, natamycin 등으로 치료를 하다 효과가 없어 voriconazole로 점안 치료 및 전방 내 주사술을 시행한 후 효과를 보인 경우를 소개하고자 한다.

〈접수일 : 2007년 3월 6일, 심사통과일 : 2008년 8월 30일〉

통신저자 : 김 태 임

서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 신촌세브란스병원 안과
Tel: 02-2228-3570, Fax: 02-312-0541
E-mail: tikim@yuhs.ac

* 본 논문의 요지는 2007년 대한안과학회 제98회 추계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

증례보고

수의사로 근무하는 31세 남자가 개인병원에서 양안 라섹을 받고 항생제, 스테로이드 안약을 2시간마다 점안하던 중 4일째 동물 병원에서 치료용 콘택트렌즈를 스스로 제거하던 중 손톱에 각막을 한 차례 긁었으며 5일째부터 시작된 좌안의 통증, 충혈, 시력저하와 함께 각막중심부 상피결손 및 실질침윤이 관찰되어 감염성

각막염 의심 하에 수술 7일째 대학병원으로 전원되었다. 내원 당시 좌안 시력은 안전수동 30 cm이었고, 각막상피결손 및 실질침윤, 전방 내 다수의 세포가 관찰되었다. 균 염색 검사상 음성결과소견을 보였으며, gatifloxacin, tobramycin, amphotericin B 점안액을 3시간마다 점안하고 2% homatropin을 6시간마다 점안하면서 ofloxacin 연고를 자기 전 점안하였다. 치료 2일째 진균성 각막염이 의심되어 natamycin 점안액을 3시간마다 추가로 점안하였고, 치료 4일째 각막상피결손이 감소하고 실질침윤이 줄어드는 양상을 보여 gatifloxacin, tobramycin 점안액을 4시간마다 amphotericin B, natamycin 점안액을 6시간마다 점안하였다. 치료 9일째 다시 통증과 함께 전방 내 세포가 증가하고 실질침윤이 악화되는 소견을 보여 vancomycin, ceftazidime 유리체강 내 주사를 시행하였고, vancomycin, dimcef, vigamox 점안액을 추가하여 치료하였으나, 치료 20일째까지 치료에 잘 반응하지 않고 전방축농이 형성되는 등 점점 상태가 악화되는 양상을 보여 본원으로 전원되었다.

본원 내원 당시 시력은 안전수지 30 cm였고, 세극등 현미경 소견상 전방축농, 윤상의 실질침윤을 보여 균 염색 및 배양, 감수성검사를 시행하고, 임상적으로 진균성 각막염이 의심되어 약물의 흡수를 돕기 위한 주기적인 각막상피의 제거 및 2% voriconazole 점안액을 2시간 간격마다, vigamox 점안액을 4시간마다, amphotericin B를 6시간마다 점안하는 치료를 시작하였다(Fig. 1) 내원 10일째까지 실질침윤의 축소 및 전방축농의 소실을 보이는 등 호전을 보이다가(Fig. 2) 내원 12일째 다시 악화되며 전방축농이 재발하여 voriconazole (50 μ g/0.1 cc) 전방 내 주사를 시행하였다(Fig. 3). 병변이 상피 쪽에서부터 치유되어 점

차 각막후부 쪽으로 밀려 내피 쪽으로 돌출되는 양상을 보이던 중에 전방 내 주사도중 내피에 붙어 있던 염증반이 떨어져나가면서 수정체 전방 쪽으로 달라붙어 균락을 형성하였다. 전방 내 주사를 시행한 다음날부터 각막 병변과 전방내의 병변의 치료를 위해 점안농도를 높여 5% voriconazole, amphotericin B 점안액을 1시간 간격으로 사용하였고, 이후 각막 병변과 수정체 전방 위에 위치하던 병변이 안정적으로 되었다. 내원 1달째 백내장의 국소적 진행과 각막혼탁이 관찰되었으며, 더 이상의 병변의 진행은 보이지 않은 안정화 상태를 보였다. 퇴원하여 2% voriconazole을 2시간마다, vigamox 점안액을 6시간마다 사용하면서 외래 경과 관찰하던 중 입원 당시 시행한 균 동정상 *Pseudoallescheria boydii*가 검출되었음이 확인하였다.

내원 3달째 시력은 0.3으로 호전되었고, 백내장은 좀 더 진행한 상태였으며 각막혼탁을 감소시키기 위해 스테로이드 점안액을 6시간마다 사용하기 시작하였고(Fig. 4), 내원 6달째 시력이 0.5로 호전되고 백내장 진행 소견 보이지 않아 수술 예정 없이 경과관찰하고 있다.

고 찰

본 증례의 환자는 직업이 의사인 관계로 라섹을 받은 후 상피의 회복이 완전히 이루어 지지 않은 채로 개, 말 등의 가축 및 밀짚 등에 존재하는 주로 존재하는 곰팡이균인 *Pseudoallescheria boydii*에 노출되었을 가능성을 가진다. 또한 수술 직후부터 시행한 스테로이드 점안이 상태를 더 악화시킬 수 있었을 것으로 보인다. 치료 중 균 동정이 되지 않아 경험적인 약물을 하는 과정에서 호전과 악화를 반복하였는데 호전이 된 경우는 시간 순

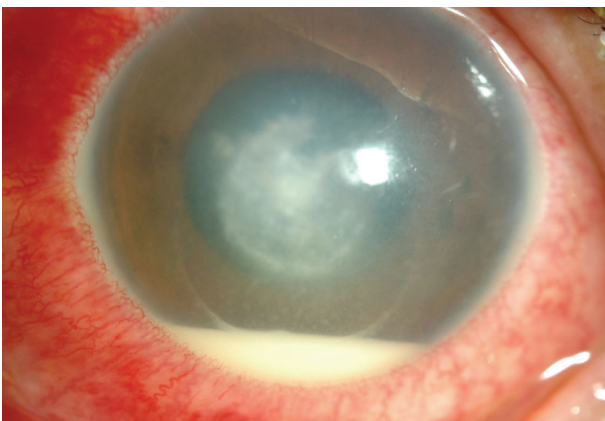


Figure 1. On the first day the patient visited our clinic, infiltration was mainly located in the center of the cornea and hypopyon was noted.

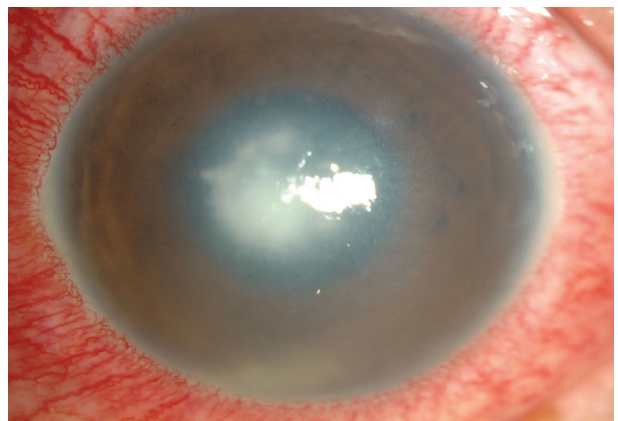


Figure 2. On day 4 after hospitalization, the margin of the lesion became clear and the size decreased. Also hypopyon had disappeared.

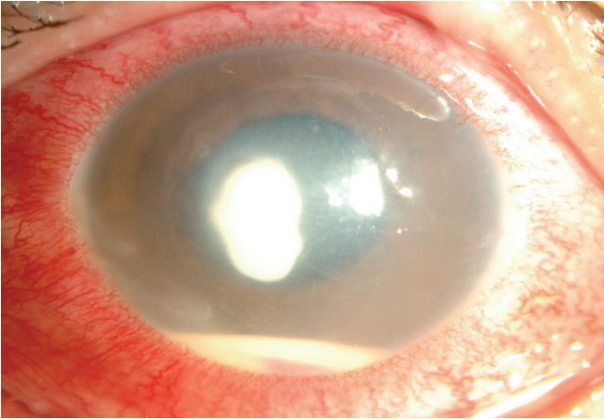


Figure 3. On day 15 after hospitalization, before the intracameral injection of Voriconazole, hypopyon reappeared.

서대로 제일 처음 진균성 각막염이 의심되어 natamycin 점안액을 사용한 시점과 그 뒤 voriconazole 점안액을 사용한 시점 및 전방 내 voriconazole 주사술을 시행한 시점이었다. 본 증례에서 동정된 진균에 대하여 항진균제 내성 검사를 시행하지 않았지만, 처음으로 항진균성 제제인 natamycin 점안액이 처음 사용되었을 때 일시적으로 호전되었다가 natamycin에 내성을 가지게 되었거나, natamycin 점안액이 각막 부종 등의 이유로 전방 내로의 침투력이 약화되어 병변의 악화가 있었던 것으로 보인다. Voriconazole 점안액을 사용하면서 natamycin보다 침투력이 높은 진균에 강력하다고 알려진 본 약제에 의하여 다시 증상이 호전되었다가 또다시 voriconazole 점안액이 각막 부종 등의 이유로 전방 내로의 침투력이 약화된 시점에서 병변의 악화가 일어난 것으로 생각된다. 마지막으로 전방 내 voriconazole 주사술을 시행한 이후 병변의 급격한 호전을 볼 수 있었던 것은 점안약을 통해서도 도달하기 어려웠던 각막후면에 고용량의 약물이 직접적으로 도달함으로써 가능했다고 하겠다. 추후 증례에서는 이러한 항진균제들의 내성 검사가 개발되어 가능해 진다면 amphotericin, natamycin의 내성여부를 가려내어 적절한 항진균제를 사용하여 치료경과의 단축을 기대할 수 있을 것이다. 그러나 현재까지 amphotericin을 제외한 항진균제 감수성 검사의 시행이 어렵고, 진균이 동정되기까지 상당한 시간이 소요되기 때문에 실제 임상에서 이러한 검사의 도움으로 치료의 정확성을 기하기는 쉽지 않다는 문제를 가진다.

본 증례에서는 전방 내 voriconazole 주사의 용량 및 농도를 현재까지 보고된 외국의 전방 내 voriconazole 주사술의 증례 보고를 토대로 하여 결정하였다. 현재까지 국내에서 전방을 침범한 진균성 각막염에서 전방 내 voriconazole 주사술을 시행한 예는 보고된 바가 없으



Figure 4. At 3 months after intracameral voriconazole injection, there is central corneal opacity with resolution hypopyon and infiltration is noted.

며 외국에서는 몇 차례 보고된 바 있다.⁸⁻¹⁰ 지금까지 국내와 해외의 증례에서 유리체강 내 voriconazole 주사술은 0.1 cc 용량에 50~200 μ g의 voriconazole을 사용하였으며^{9-11,16} 외국의 전방 내 voriconazole 주사술은 10~200 μ g의 voriconazole을 사용하였다. 본 증례에서는 이미 점안약을 통하여 유도되었을 voriconazole의 전방 내 농도를 고려해 다소 농도를 낮추어 0.1 cc 용량에 50 μ g의 voriconazole을 전방 내에 주사하였다. 국내에서 voriconazole은 경구 및 정맥투여만 임상적으로 사용이 승인되어 있어 점안액으로는 정맥 주사용 voriconazole을 증류수에 희석한 것을 사용하고 있으며 현재까지의 외국의 증례 보고에서는 대개 1% 농도를 사용하여 좋은 결과들을 보고하고 있다.^{6,8} 본 증례에서는 농도를 보다 높여서 2% voriconazole을 사용하였고 전방 내 voriconazole 주사술을 시행한 후 전방 내 voriconazole 농도를 높게 유지하고자 5% voriconazole을 사용하여 좋은 결과를 얻어 기존의 보고보다 높은 농도를 사용하여 합병증 없이 우수한 결과를 얻어 치료 농도를 선택하는데 있어 의미를 가지는 보고가 될 것으로 생각한다.

본 증례의 환자에서 전방 내 voriconazole의 농도를 측정하였다면 치료에 필요한 유효농도를 결정하는데 도움이 되고, voriconazole 점안액을 사용하고도 병변이 악화되었다가 전방 내 voriconazole 주사술 후 호전된 이유가 voriconazole 점안액으로는 전방 내에서 충분히 도달하지 못했던 약물농도가 전방 내 주사술 후 농도가 최소억제농도 MIC (minimum inhibitory concentration) 이상으로 올라가서 호전이 된 것인지 여부를 알 수 있었을 것이다.

외국에서 보고된 증례에 따르면 경구제제와 점안액을 같이 사용한 경우에서 전방 내 voriconazole의 농

도는 약 1~3 $\mu\text{g/ml}$ 정도로 알려져 있고^{5,6,12} 전방의 방수는 약 0.2~0.3 ml이며 본 증례에서 전방 내 주사술로 50 $\mu\text{g}/0.1 \text{ cc}$ 를 주사하였으므로 전방 내 voriconazole의 농도는 충분한 치료 농도에 도달했을 것으로 예상된다.

향후 voriconazole 점안액과 경구제제 사용시 최소억제농도를 크게 넘지 않는 치료 농도를 유지해줄 수 있는 적절한 점안액의 농도 및 경구제제의 용량에 대한 더 많은 연구가 필요하며, 현재 voriconazole은 실제 임상에서 사용하기에 보험적용이 힘들어서 치료적 접근성이 많이 떨어지고 있는 바, amphotericin, natamycin으로 호전되지 않는 진균성 각막염 특히 안내염에서는 voriconazole 사용에 대한 보험적용의 규제완화가 필요한 실정이다.

본 증례는 voriconazole이 natamycin, amphotericin 등을 사용하고도 호전되지 않는 진균성 각막염에서 다른 선택으로 충분히 가치가 있을 수 있다는 점과 아직 국내에서 보고된 바가 없는 voriconazole의 전방 내 주사술의 효과에 대한 새로운 가능성을 보여주고 있다.

참고문헌

- 1) Chen WL, Wu CY, Hu FR, Wang IJ. Therapeutic penetrating keratoplasty for microbial keratitis in Taiwan from 1987 to 2001. *Am J Ophthalmol* 2004;137:736-43.
- 2) Alfonso EC, Rosa RH, Miller D. Fungal keratitis. *Cornea*, 2nd ed. Vol. 2. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005:1101-22.
- 3) Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: a new triazole antifungal. *Ann Pharmacother* 2000;34:1032-43.
- 4) Johnson L, Kauffman C. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003;36:630-7.
- 5) Nulens E, Eggink C, Rijs AJ, et al. Keratitis caused by *Scedosporium apiospermum* successfully treated with a cornea transplant and voriconazole. *J Clin Microbiol* 2003;41:2261-4.
- 6) Klont RR, Eggink CA, Rijs AJ, et al. Successful treatment of *Fusarium* keratitis with cornea transplantation and topical and systemic voriconazole. *Clin Infect Dis* 2005;40:110-2.
- 7) Shah KB, Tzu GW, Wilhelmus KR, Jones DB. Activity of voriconazole against corneal isolates of *Scedosporium apiospermum*. *Cornea* 2003;22:33-6.
- 8) Reis A, Sundmacher R, Tinteln K, et al. Systemic treatment of ocular invasive mould infection (fusariosis) with the new antifungal agent voriconazole. *Br J Ophthalmol* 2000;84:932-3.
- 9) Sen P, Gopal L, Sen PR. Intravitreal voriconazole for drug-resistant fungal endophthalmitis: case series. *Retina* 2006;26:935-9.
- 10) Scott IU, Cruz-Villegas V, Flynn HW Jr, Miller D. Delayed-onset, Bleb-associated Endophthalmitis Caused by *Lecythophora mutabilis*. *Am J Ophthalmol* 2004;137:583-5.
- 11) Kramer M, Kramer MR, Blau H, et al. Intravitreal Voriconazole for the Treatment of Endogenous Aspergillus Endophthalmitis. *Ophthalmology* 2006;113:1184-6.
- 12) 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.
- 13) Kim YJ, Choi SI, Kim WJ. Suspected Fungal Keratitis After LASIK: Treated with Flap Removal and Medical Therapy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2001;42:1626-31.
- 14) Hahn YH, Lee DJ, Kim MS, et al. Epidemiology of Fungal Keratitis in Korea: A Multi-center Study. *J Korean Ophthalmol Soc* 2000;41:1499-508.
- 15) 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.
- 16) Lee SB, Park CJ, Kim JY. A Case of Intravitreal Voriconazole for the Treatment of Drug-resistant *Penicillium* Endophthalmitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:1583-87.

=ABSTRACT=

A Case of Fungal Keratitis Treated with Voriconazole

**Jong Uk Yoon, M.D., Sang Woo Kim, M.D., Byoung Jin Ha, M.D.,
Tae-im Kim, M.D., Eung Kweon Kim, M.D., Ph.D.**

The Institute of Vision Research, Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To report drug-resistant fungal keratitis that was treated with voriconazole.

Case summary: A 31-year-old man was admitted to hospital because of ocular pain, conjunctival injection, and visual weakness 7 days after LASIK surgery. At that time, his vision was counting finger at 30 cm and he presented with corneal epithelial defects, stromal infiltration, and inflammation in the anterior chamber of his eye. He was transferred to our hospital because his infection was resistant to gatifloxacin, tobramycin, amphotericin B, and natamycin eyedrops. At the time of transfer, his vision was counting finger at 30 cm and he presented with corneal epithelial defects, stromal infiltration, and hypopyon. He was treated with topical 2% voriconazole every 2 hours and the lesion improved. However, the hypopyon recurred after 12 days. He was then treated with intracameral voriconazole injection (50 µg/0.1 cc) and topical 5% voriconazole every hour causing the hypopyon to disappear. His vision improved from counting finger to 20/40 six months after this treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 2008;49(10):1680-1684

Key Words: Fungal keratitis, LASEK, Pseudoallescheria boydii, Voriconazole

Address reprint requests to **Tae-im Kim, M.D.**

Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine

#134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-140, Korea

Tel: 82-2-2228-3570, Fax: 82-2-312-0541, E-mail: tikim@yuhs.ac