

= 증례보고 =

항바이러스제 정맥주사 및 유리체내 주입술을 병합하여 치료한 급성망막괴사 2예

양지욱 · 김웅재 · 박영훈

가톨릭대학교 의과대학 안과 및 시과학교실

목적: 정상 면역력을 가진 환자에서 발생한 급성망막괴사를 항바이러스제 정맥주사 및 유리체내 주입술을 병합하여 효과적으로 치료한 2예를 보고하고자 한다.

증례요약: 급성망막괴사로 진단받은 정상 면역 상태인 환자 2명(2안)에게 acyclovir 정맥 내 주사(1,500 mg/m²/day)를 시행하였으나 치료에 반응하지 않고 2명 모두 망막괴사가 진행하여 2~3회의 gancyclovir (2,000 µg/0.05 ml) 유리체내 주입술을 실시하였다. 이후 2안 모두 망막괴사는 호전되고 병변 또한 진행하지 않았으며, 1년 6개월의 관찰 기간 동안 안정된 상태를 유지하였다.

결론: 유리체내 항바이러스제 주입술은 고전적인 치료에 반응하지 않는 급성망막괴사 환자에서 비교적 안전하고 효과적으로 사용할 수 있는 보조 치료법으로 고려할 수 있다.

〈대한안과학회지 2009;50(5):794-799〉

American Uveitis Society에서 1994년에 발표한 급성 망막괴사 증후군(acute retinal necrosis syndrome)의 진단기준¹에 의하면 급성망막괴사 증후군의 진단은 임상 소견과 질병의 진행 양상에 의하며, 병의 원인 또는 환자의 면역 상태는 진단 기준에 포함되어 있지 않다. 이러한 기준에 의하면 헤르페스 바이러스군(herpesviruses)에 의해 생기는 망막 병변을 통틀어 괴사성 헤르페스 망막병증(necrotizing herpetic retinopathy)이라는 용어로 묶어서 사용할 수도 있다.² 급성망막괴사 증후군과 진행성외측망막괴사증(progressive outer retinal necrosis) 모두 헤르페스 바이러스군에 의하여 발생하므로 괴사성 헤르페스 망막병증이란 용어로 묶어서 사용할 수도 있으나, 환자 면역 상태 및 질병 양상, 예후, 치료 등 다른 점이 많아서 두 질환 간에 감별이 필요하다.

급성망막괴사 증후군은 면역 능력이 정상인 사람에서 헤르페스 바이러스군에 의해 발생하는 질환으로 괴사성 망막염, 폐쇄성 망막혈관염, 유리체염을 특징으로 한다.^{3,4} 면역결핍 환자에서 생기는 진행성외측망막괴사증의 경우 주로 Varicella-Zoster Virus (VZV)에 의해 발생하며 급속히 진행하여 후극부 망막을 다발성으로 침범하지만, 혈

관염의 소견은 보이지 않으며, 유리체 및 전방내의 염증 또한 보이지 않는다.⁵ 급성망막괴사 증후군은 대개 acyclovir 정맥치료로 치료하지만, 진행성외측망막괴사증의 경우에는 통상적인 acyclovir 정맥치료에 잘 반응하지 않는 경우가 많아 acyclovir, foscarnet, gancyclovir의 약제를 병합해서 정맥 또는 유리체내 주사한다.^{3,4}

본 증례에서 저자들은 면역 능력이 정상인 환자에서 Varicella-Zoster Virus에 의해 발생한 급성망막괴사 증후군 2예를 경험하였고, 통상적인 acyclovir 정맥주사로 호전되지 않아 유리체내 gancyclovir 주입술을 보조적으로 사용해 호전된 경우를 경험하여 이를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례보고

증례 1

51세 여자 환자가 10일전부터 시작된 좌안의 갑작스런 시력감소 및 비문증으로 본원 안과에 내원하였다. 환자는 과거력상 특별한 병력은 없었다. 초진 시 최대교정시력은 우안 1.0, 좌안 0.5였으며, 세극등현미경검사상 좌안에 (2+)의 전방세포와 (1+)의 유리체 염증세포가 관찰되었고, 우안은 특이소견을 보이지 않았다. 좌안 시신경유두부종이 관찰되었으며, 주변부 망막에서는 경계가 불분명한 회백색의 망막 괴사 및 출혈소견을 보이고 있었다. 입원 시 실시한 혈액 검사에서 HIV (Human immunodeficiency virus)는 음성이었고, CD4 T 세포수와 CD4/CD8 T 세포비

■ 접수 일: 2008년 1월 24일 ■ 심사통과일: 2009년 1월 15일

■ 통신저자: 박 영 훈

서울시 서초구 반포동 505
가톨릭대학교 서울성모병원 안과
Tel: 02-590-7464, Fax: 02-599-7405
E-mail: parkyh@catholic.ac.kr

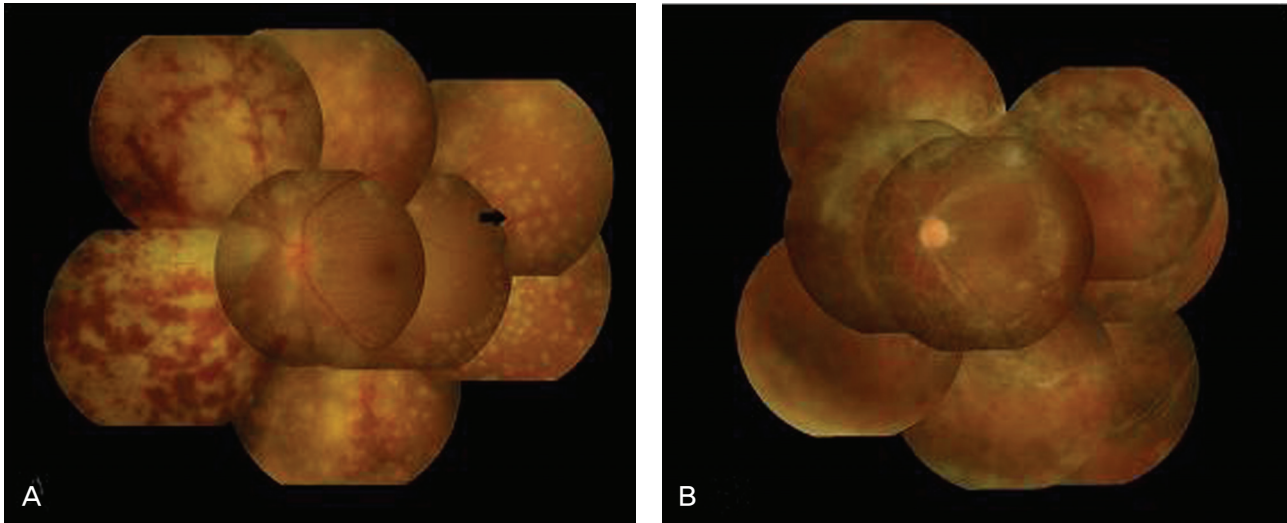


Figure 1. Fundus photographs of 51-year-old female. (A) In initial presentations, fundus photographs shows disc swelling and multiple demarcated areas of retinal whitening. There are multiple, cream-colored, and confluent necrotic lesions and hemorrhage at posterior pole and periphery. Laser photocoagulation scars are also shown at temporal side (black arrow). (B) After the intravitreal gancyclovir injections (twice), disc swelling and multiple necrotic lesions have diminished.

또한 정상이었으며 다른 특이 소견은 없었다. 좌안 전형적인 급성망막괴사 증후군으로 진단하고, 입원하여 acyclovir 1,500 mg/m²/day의 용량으로 하루 3번 정맥 주사하였고, 좌안의 괴사된 망막과의 경계부위의 정상 망막에 국소 장벽 레이저 치료를 실시하였다(Fig. 1A).

치료 4일째 좌안의 망막괴사 병변은 후극부 쪽으로 더 진행하였으며 유리체 염증세포는 (2+)로 증가하였고 최대교정시력은 안전수지 50 cm로 감소하였다. Acyclovir 정맥 주사에 반응이 없다고 판단하여, gancyclovir 2,000 µg/0.05 ml를 유리체내 주입하였다. 유리체내 주입술과 동시에 시행한 전방천자를 통해 얻은 방수의 PCR (polymerase chain reaction) 검사에서 VZV가 양성으로 나왔다. 주사 후 10일째 환자의 시력은 0.1로 안정되었고, 유리체염과 망막의 염증 소견 감소하여 acyclovir를 800 mg을 하루 5차례 복용하게 하고 퇴원하였다.

퇴원 3일 후 환자는 좌안 시력감소로 다시 내원하였다. 좌안 교정시력은 안전수지 40 cm로 감소하였으며 유리체염 역시 증가하였는데, 문진 결과 환자는 acyclovir를 제대로 복용하지 않고 있었다. acyclovir를 제대로 복용하도록 교육 후 6일 뒤 추적 관찰하였는데, 좌안 교정시력은 안전수지 20 cm로 감소하였고, 유리체염 역시 증가하여 추가로 gancyclovir 2,000 µg/0.05 ml를 유리체내 주입하였다. 이 후 acyclovir 복용을 유지하고 추적 관찰하였는데 좌안 유리체염은 감소하였으며 망막염 또한 감소하였다(Fig. 1B). 퇴원 2개월 후 좌안에 열공성 망막박리가 발생하여 초자제절제술,

공막두르기 및 실리콘오일 삽입술을 시행하였으며 수술 후 1년 6개월이 지난 현재 망막은 잘 유착되어 있으며 좌안 최대 교정시력 0.2로 안정된 상태를 유지하고 있다.

증례 2

53세 여자 환자가 5일전부터 시작된 좌안의 시력감소로 본원에 내원하였다. 환자는 개인 병원에서 포도막염으로 진단받고 3일 전부터 스테로이드 제제를 점안 및 경구 복용하고 있었으나 증세 호전이 없어 내원하였으며, 과거력상 특이소견은 없었다. 초진 시 최대교정시력은 우안 1.0, 좌안 0.32였으며, 세극등현미경검사항 좌안에 (2+)의 전방 세포와 (2+)의 유리체 염증세포가 관찰되었으며, 우안은 특이 소견을 보이지 않았다. 좌안에 경미한 시신경유두부종이 관찰되었고, 주변부 망막에 불분명한 경계를 지닌 회백색의 망막괴사와 혈관집형성(vascular sheathing)을 보이고 있었다(Fig. 2A). 형광안저혈관조영술에서는 혈관염주위로 형광누출에 의한 후기과형광이 나타났다(Fig. 2B). 급성망막괴사 증후군으로 진단하고 입원 후 acyclovir를 1,500 mg/m²/day의 용량으로 하루 3번 정맥주사 하였다. 입원 시 시행한 혈액 검사에서 HIV는 음성이었고, CD4 T세포수와 CD4/CD8 T 세포비는 정상이었다.

치료 5일째 좌안 유리체염 및 안저 주변부의 괴사 부위가 증가하여(Fig. 2C), acyclovir 정맥주사에 반응이 없는 것으로 판단하여 gancyclovir 2,000 µg/0.05 ml를 유리체내

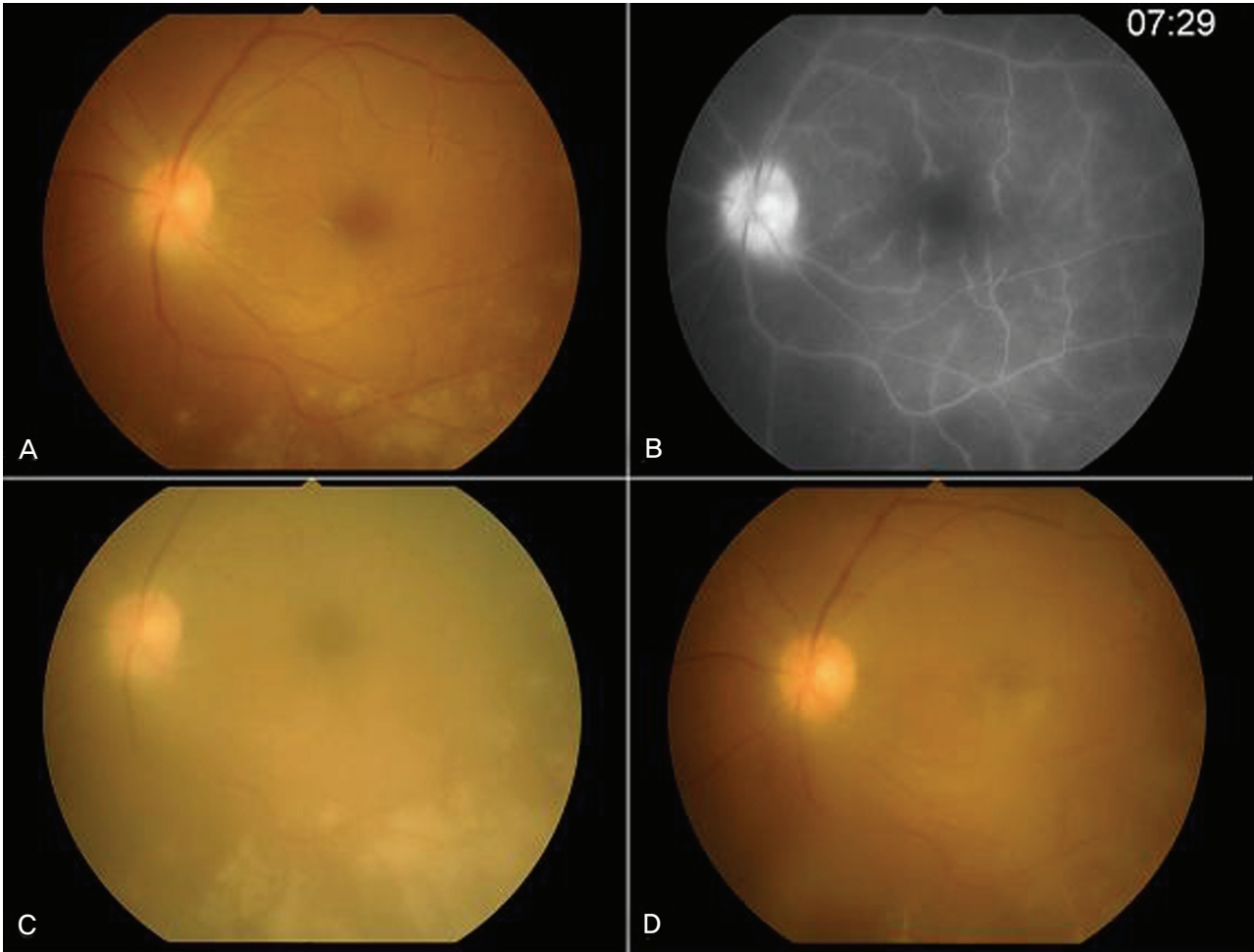


Figure 2. The fundus photographs and fluorescein angiogram of 53-year-old female. (A), (B) In initial presentations, disc swelling and multiple necrotic areas of retina are shown. In fluorescein angiogram, late staining of retinal vessels and disc staining are shown. (C) After 5 days of intravenous acyclovir injections. Despite intravenous acyclovir, multiple necrotic areas of retina and vitritis increase. (D) After 2 days of the third intravitreal gancyclovir injection. Multiple necrotic areas of retina and vitritis decrease.

주입하였다. 유리체내 주입술과 동시에 시행한 전방천자로 얻은 방수의 PCR 결과에서 VZV 양성 소견을 보였다. 주사 후 5일째 좌안 교정시력 안전수지 30 cm까지 감소하였고, 유리체염 및 망막괴사 호전되는 양상 보이지 않아 3일 간격으로 gancyclovir 2,000 $\mu\text{g}/0.05\text{ ml}$ 를 2차례 추가로 유리체내 주입하였다. 세 번째 주입 후 2일째부터 유리체염과 망막염은 감소하기 시작하였다(Fig. 2D). Acyclovir를 경구 복용으로 바꾼 후 추적 관찰하였고, 관찰 기간 동안 반대편 눈에 특별한 이상은 관찰되지 않았다. 1년 6개월이 지난 현재 좌안 교정시력은 0.16까지 회복되었다.

고 찰

급성망막괴사 증후군의 원인으로 헤르페스 바이러스군이

알려진 후로 acyclovir 정맥주사가 급성망막괴사 증후군의 공인된 치료방법이다. 1,500 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 의 용량을 하루 세 번으로 나누어 5~10일 정도 투여하며, 치료 시작 후 48시간 이내 새로운 망막 괴사 병변이 나타나지 않으며, 4~5일 이후 대개 병변이 호전되는 것으로 알려졌다.⁶ 이후 경구 약제로 변경하여(acyclovir 800 mg, 하루 다섯 번 복용) 6주에서 8주 정도를 복용하게 된다. Acyclovir 정맥주사 외에도 항혈소판 제제, 전신적 스테로이드를 같이 사용할 수 있으며 망막박리를 예방하기 위해 예방적 레이저광응고술을 시행한다.

Gancyclovir는 HSV (Herpes simplex virus), VZV, CMV (Cytomegalovirus)에 acyclovir보다 강한 항바이러스 효과를 보이나 그 전신적 독성이 심하므로 급성망막괴사 증후군에 일차적인 약제로 사용되지 않으나, 면역 기능이 저하된 환자나

acyclovir 치료에 반응이 없는 경우 사용하기도 한다.⁶ Gancyclovir를 유리체 내로 주사하는 것은 면역 기능이 저하된 진행성 외측망막괴사증 환자에서 효과적인 보조요법으로 사용되어 왔으나,⁷⁻⁹ 최근 정상 면역을 가진 환자의 급성망막괴사 증후군에서 사용해 효과를 본 경우가 해외에서 보고되고 있다.^{10,11}

Luu et al¹⁰은 정상 면역 상태인 환자에서 발생한 급성망막괴사 증후군 3예에 대하여 acyclovir 정맥주사를 하였으나 치료를 시작한 지 5~6일째 망막괴사가 진행하여 유리체내 gancyclovir (2,000 µg/0.05 ml) 및 foscarnet (1,200 µg/0.05 ml) 주사를 2~3일 간격으로 3~4회 시행하였고, 그 중 단안 상태인 환자 1예에 대해서는 foscarnet 정맥주사도 병행하였다. 이후 망막괴사가 호전되어 acyclovir 경구 복용을 3개월간 유지하였고, 시력이 호전되었다고 보고하였다. Acyclovir 정맥주사에 반응하지 않고 망막괴사가 진행한 이유에 대하여 Luu et al은 환자들의 면역 상태가 정상임에도 불구하고 acyclovir에 내성이 있는 HSV 또는 VZV에 의한 급성망막괴사 증후군의 가능성을 언급하였으며, foscarnet을 같이 사용하였기 때문에 유리체내 gancyclovir 주입술의 효과를 입증할 수는 없지만, 이러한 병합요법은 비교적 안전하고 효과적인 치료법이라고 하였다. Chau Tran et al¹¹이 정상 면역 상태인 급성망막괴사 증후군 환자에서 유리체내 gancyclovir 주입술로 호전된 3예를 보고하였는데 급하게 진행되는 심한 망막괴사, 이전의 급성망막괴사로 인한 단안 실명 상태, acyclovir 치료에 반응하지 않는 경우에는 유리체내 항바이러스제 주입술을 포함한 조기 병합치료가 필요하다고 하였다.

본 증례에서도 acyclovir 정맥주사를 시작한 지 4~5일 후 반응 여부를 평가하였으며, acyclovir 정맥주사에도 불구하고 망막괴사가 진행하였다고 판단하여 acyclovir 정맥주사와 gancyclovir 유리체내 주입술을 병합하여 사용하기로 결정하였다. 2~3회의 gancyclovir 유리체내 주입술 이후에 망막괴사는 호전되었으며 1년 6개월 동안 재발 등 합병증 없이 안정된 상태를 유지하고 있다. Luu et al¹⁰과 Chau Tran et al¹¹의 경우에는 acyclovir 정맥주사에 반응하지 않아 gancyclovir 유리체내 주입술 및 foscarnet 정맥주사 내지는 유리체내 주입술을 병행하였으므로 gancyclovir의 유용성을 입증하기에는 다소 어려움이 있으나, 본 증례에서는 acyclovir 정맥주사에도 불구하고 망막괴사가 진행되는 급성망막괴사 증후군 환자에게 gancyclovir 유리체내 주입술을 병행하여 병변이 호전되었기 때문에 유리체내 gancyclovir 주입술이 acyclovir 정맥주사에 반응하지 않는 급성망막괴사 증후군에 비교적 안전하고 효과적인 보조요법이라는 것을 알 수 있다.

병합요법의 정확한 기전은 아직 명확하지 않다. Acyclovir와 gancyclovir는 둘 다 nucleoside analogue로서 구조적으로 매우 유사하며 활성화되기 위해서는 herpes-specific thymidine kinase에 의한 인산화가 필요하다. 따라서 이 두 가지 항바이러스제의 작용 기전은 매우 유사하고 내성이 생기는 기전 또한 유사한 것으로 알려져 있다.^{12,13} 그럼에도 불구하고 gancyclovir는 acyclovir에 내성이 있는 VZV에 비교적 효과적인 것으로 보고되고 있어, 비슷한 구조지만 두 약제의 병합요법이 매우 효과적일 수 있음을 시사한다.¹⁴ Foscarnet의 경우 pyrophosphate analogue로서 활성화되기 위해 인산화 과정이 필요 없기 때문에 위 두 가지 약제에 내성이 있는 경우 효과적으로 사용할 수 있다.¹⁵

유리체 내에서 gancyclovir는 HSV, VZV, CMV에 항바이러스 작용을 하는 것으로 알려졌다. 또한 유리체내 고농도의 gancyclovir 주입의 효과는 그 지속성과 안정성에서 뛰어난데 이는 거대세포바이러스망막염의 치료에서도 이미 증명된 바 있다.¹⁶ 발표된 여러 논문들에서도 반복적인 유리체내 gancyclovir 주사가 정맥주사와 동등한 효과를 보이며 오랜 기간 거대세포바이러스망막염의 진행을 억제한다고 얘기하고 있다.^{17,18} 그러나 거대세포바이러스망막염의 경우에는 매주 한번 씩 유리체내 주사를 맞아야 하므로 반복적인 주사로 인한 안내염, 망막박리 등의 합병증의 위험이 있다. 따라서 정맥주사로 인한 전신적인 합병증이 있는 경우에 유리체내 주사를 고려할 수 있다.

Morlet et al¹⁹은 2,000 µg의 gancyclovir를 유리체 내로 주입시 7일 후에도 효과의 절반이상(IC50)이 지속된다고 보고하였다. 또한 계속적으로 유리체 내로 주입함으로써 효과적인 양의 항바이러스 제제를 병변에 전달할 수 있다고 하였다. 본 증례에서도 유리체내 gancyclovir 주사 후 비교적 좋은 결과가 얻어진 것으로 보아 유리체내 주입 후 망막에 충분한 양의 약제가 전달되는 것으로 생각된다.

초기 acyclovir 정맥주사가 효과가 없는 경우 gancyclovir나 foscarnet 정맥주사를 병합치료로 고려할 수도 있다. 그러나 정맥주사를 사용할 경우 유리체 내로 충분한 농도의 약제를 보내기 위해 고용량을 사용하기 때문에 전신적인 부작용의 위험도가 매우 높아지게 되는 단점이 있다. 특히 gancyclovir의 부작용으로 골수 독성으로 인한 심한 백혈구 감소증이 발생할 수 있으며 foscarnet의 부작용으로는 신장 독성이 발생할 수 있다. 그래서 저자들은 gancyclovir나 foscarnet 정맥주사를 시행하기 전에 전신적인 부작용이 적은 유리체내 gancyclovir 주입술을 먼저 시도하였으며 특별한 부작용 없이 효과적으로 치료할 수 있었다. 거대세포바이러스망막염의 경우에는 매주 한 번씩 유리체내 주사를 맞아야 하므로 반복적인 주사로 인한 안내염, 망막박리 등

의 합병증의 위험이 높아지지만, 면역상태가 정상인 급성망막괴사 증후군의 경우에는 반복적인 주사가 필요 없기 때문에 상대적으로 합병증의 위험이 적다. 따라서 acyclovir 정맥주사에 반응이 없는 급성망막괴사 증후군에서 gancyclovir나 foscarnet 정맥주사 전에 gancyclovir 유리체내 주입술을 먼저 고려하는 것이 전신적인 부작용의 위험은 줄이면서 비교적 효과적인 방법이 될 것으로 생각된다. 단, gancyclovir 유리체내 주입술 후 약제에 대한 반응 여부를 언제 평가할 것인지, 반복 주입 시 어느 정도의 시간 간격을 두고 주입해야 망막 독성 등의 부작용을 예방할 수 있을지에 대해서는 향후 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

저자들은 정상 면역 환자에서 발생한 VZV에 의한 급성망막괴사 증후군 2예를 acyclovir 정맥주사로 치료했으나 반응을 보이지 않아 유리체내 gancyclovir 주입술을 병행하여 호전된 증례를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

참고문헌

- Holland GN. Standard diagnostic criteria for the acute retinal syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol* 1994;117:663-7.
- Pepose JS, Gelder RN. Acute retinal necrosis syndrome. In : Ryan SJ, eds. *Retina*, 4th ed. St, Louis: Mosby, 2006; v. 2. chap. 93.
- Austin RB. Progressive outer retinal necrosis syndrome: a comprehensive review of its clinical presentation, relationship to immune system status, and management. *Clin Eye Vis Care* 2000;12:119-29.
- Lau CH, Missotten T, Salzmann J, Lightman SL. Acute retinal necrosis features, management, and outcomes. *Ophthalmology* 2007;114:756-62.
- Kim SJ, Yu HG. Bilateral acute retinal necrosis syndrome in the patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:2445-50.
- Duker JS, Blumenkranz MS. Diagnosis and management of the acute retinal necrosis (ARN) syndrome. *Surv Ophthalmol* 1991; 35:327-43.
- Ciulla TA, Rutledge BK, Morley MG, Duker JS. The progressive outer retinal necrosis syndrome: successful treatment with combination antiviral therapy. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998;29:198-206.
- Meffert SA, Kertes PJ, Lim PL, et al. Successful treatment of progressive outer retinal necrosis using high-dose intravitreal ganciclovir. *Retina* 1997;17:560-2.
- Yin PD, Kurup SK, Fischer SH, et al. Progressive outer retinal necrosis in the era of highly active antiretroviral therapy: successful management with intravitreal injections and monitoring with quantitative PCR. *J Clin Virol* 2007;38:254-9.
- Luu KK, Scott IU, Chaudhry NA, et al. Intravitreal antiviral injections as adjunctive therapy in the management of immunocompetent patients with necrotizing herpetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2000;129:811-3.
- Chau Tran TH, Cassoux N, Bodaghi B, Lehoang P. Successful treatment with combination of systemic antiviral drugs and intravitreal ganciclovir injections in the management of severe necrotizing herpetic retinitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2003;11: 141-4.
- Teich SA, Cheung TW, Friedman AH. Systemic antiviral drugs used in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1992;37:19-53.
- Field HJ. Herpes simplex virus antiviral drug resistance-current trends and future prospects. *J Clin Virol* 2001;21:261-9.
- Coen DM, Fleming HE Jr, Leslie LK, Retondo MJ. Sensitivity of arabinosyladenine-resistant mutants of herpes simplex virus to other antiviral drugs and mapping of drug hypersensitivity mutations to the DNA polymerase locus. *J Virol* 1985;53:477-88.
- Jacobson MA. Treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:105-14.
- Vaudaux JD, Holland GN. Cytomegalovirus infections of the retina. In : Ryan SJ, eds. *Retina*, 4th ed. St, Louis: Mosby, 2006; v. 2. chap. 91.
- Young S, Morlet N, Besen G, et al. High-dose intravitreal ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 1998;105:1404-10.
- Velez G, Roy CE, Whitcup SM, et al. High-dose intravitreal ganciclovir and foscarnet for cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 2001;131:396-7.
- Morlet N, Young S, Naidoo D, et al. High dose intravitreal ganciclovir injection provides a prolonged therapeutic intraocular concentration. *Br J Ophthalmol* 1996;80:214-6.

=ABSTRACT=

Two Cases of Acute Retinal Necrosis Treated With Systemic Antiviral Drugs and Intravitreal Antiviral Injections

Ji-Wook Yang, MD, Wung-Jae Kim, MD, Young-Hoon Park, MD

Department of Ophthalmology and Visual Science, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: To report the use of intravitreal antiviral injections as adjunctive therapy in the management of two immunocompetent patients with acute retinal necrosis.

Case summary: We performed two or three intravitreal injections of gancyclovir (2,000 µg/0.05 ml) on two patients (two eyes) with acute retinal necrosis resistant to intravenous acyclovir therapy (1,500 mg/m²/day). Both patients received intravitreal antiviral injections for the treatment of retinitis that progressed despite standard intravenous acyclovir therapy. The retinitis resolved, and visual acuity improved after 18 months of follow-up in both cases.

Conclusions: Intravitreal antiviral injections may be a safe and efficacious adjunctive therapy in the management of patients with acute retinal necrosis resistant to intravenous acyclovir therapy.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(5):794–799

Key Words: Acute retinal necrosis, Gancyclovir, Intravitreal injection

Address reprint requests to **Young-Hoon Park, MD**

Department of Ophthalmology, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea

#505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: 82-2-590-7464, Fax: 82-2-599-7405, E-mail: parkyh@catholic.ac.kr