

공막 이식 후 발생한 푸사륨 심부 각막염 1예

오두환 · 김재찬 · 전연숙

중앙대학교 의과대학 용산병원 안과학교실

목적: 공막 이식 후 발생한 *Fusarium* 심부 각막염 환자의 임상결과 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 9년 전 군날개 제거술을 받은 48세 여자 환자가 공막연화증과 통증으로 공막 이식술을 시행 받았다. 이후 이식된 공막절편의 용해와 *Fusarium* 심부각막염이 발생하여 항진균제의 전방내 주사를 3회, 1% voriconazole의 지속적인 점안, 재공막이식술, 자가결막 및 양막 이식술을 시행함에도 불구하고 전방축농의 증가와 각막혼탁 및 천공으로 결국 안구적출을 시행하였다.
(대한안과학회지 2010;51(4):606-610)

진균성 각막염은 아시아 지역에서 중요한 실명 원인의 하나로서 한 보고에 따르면 균이 동정된 감염성 각막염 283예 중 진균성 각막염이 32예로 약 11.3%를 차지한다고 하였다. 이 중 *Aspergillus*가 10예로 가장 많았으며, *Fusarium*이 7예, *Candida*가 6예, *Acremonium*이 4예 순이었다.^{1,2}

진균성 각막염은 식물성 물질에 의한 각막 외상으로 가장 많이 발생하지만, 최근 면역기능을 저하시키는 스테로이드, 면역억제제 및 항암제의 사용, 콘택트렌즈 등의 사용에 의해서 증가하는 추세이다. 또한 레이저 각막절제술, 전층 각막이식 등의 수술 후에도 발병한다는 보고가 있다.^{3,4} 이러한 진균 중 *Fusarium*종은 주로 부패물과 야생식물 등에서 자라며, 토양, 유기폐기물에도 산재해있다. 이 균은 각막염을 흔히 일으키며, 그외에도 부비동염, 전신 진균증 등을 일으키기도 한다.

진균성 각막염의 치료는 세균성 각막염에 비하여 치료가 매우 힘든데 그 이유는 진균이 심부각막과 전방으로 잘 침습하여 지속적으로 성장하는 경우가 많고, 진균성 각막염에 효과적인 약제가 매우 제한되어 있으며, 진균 대사 산물이 감염된 각막의 혈관 반응을 억제하여 그 치료 효과가 좋지 않기 때문이다.⁵

본 증례는 공막연화증에 대한 치료로 시행한 공막이식술

후 발생한 *Fusarium* 심부 각막염의 적극적인 치료에도 불구하고 안구적출을 시행한 경우를 소개하고자 한다.

증례보고

수개월 전부터 시작된 좌안의 통증을 주소로 48세 여자 환자가 전원 되었다. 환자는 9년 전 좌안 군날개 절제술을 시행 받았으며, 공막연화증과 결막 석회화로 1개월 전 타병원에서 공막 이식술을 시행 받았다. 공막 이식 7일째부터 좌안의 통증이 심해지고, 충혈, 시력저하가 발생하였으며 그 동안 1% prednisolone acetate (Pred-forte®, Samil, Korea)를 2시간마다, 항생제를 하루 4번 점안하였고 경구용 프레드니솔론(prednisolone 5 mg, Korea Pharma Co., Korea)을 매일 40 mg 복용해 왔다고 한다. 내원 당시 보호용 콘택트렌즈를 착용하고 있었으며 좌안 시력은 안전수동 30 cm, 안압은 42 mmHg였고 공막이식편은 심하게 용해된 소견이 관찰되었다. 공막 이식근접 부위 각막의 상피결손과 혼탁이 발견되었고, 전방 내 심한 염증세포와 1×2 mm크기의 흰 솜털 같은 덩어리가 관찰되었다(Fig. 1). 망막은 관찰되지 않을 정도로 전방 염증이 심했으며 안구 초음파 검사와 혈액검사상 특이소견은 없었고, 소변검사상 *Candida*가 발견되었다.

이에 각막염의 원인이 될 수 있는 치료용 콘택트렌즈와 이식 공막편을 제거한 후, 전방 세척술을 시행하면서 동시에 전방과 이식 공막편에서 세균 및 진균 도말 및 배양검사를 실시하였다. 10% KOH 도말 검사상 포자(spore)가 발견되어 진균 감염을 염두에 두면서 경험적 점안항생제 2% vancomycin, 5% ceftazidime, 0.15% amphotericin B를 2시간마다 점안하였다. 또한 전신으로 amphotericin B, vancomycin, ceftazidime을 정맥 주사하였으며, 경구 파마

■ 접 수 일: 2009년 5월 25일 ■ 심사통과일: 2010년 1월 19일

■ 책임저자: 전 연 숙

서울시 용산구 한강로3가 65-207
중앙대학교 용산병원 안과
Tel: 02-748-9580, Fax: 02-6381-9838
E-mail: yschun100@hanmail.net

* 본 논문의 요지는 2008년 대한안과학회 제100회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

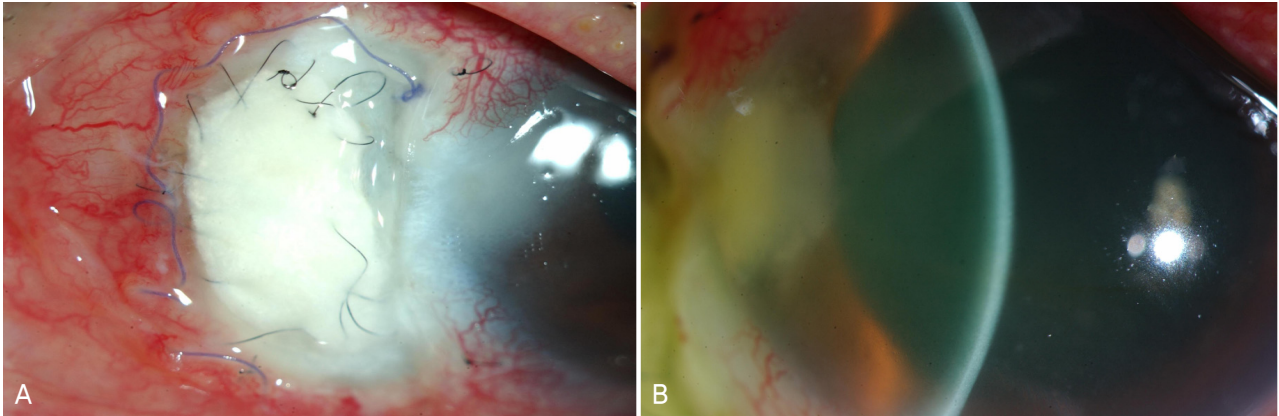


Figure 1. (A) At the diagnosis, there was severe melting of scleral graft and its surrounding tissue with severe conjunctival injection. Corneal ulcer spread out from the necrotic sclera. (B) 1×2 mm round soft whitish mass was observed behind the stromal infiltration.

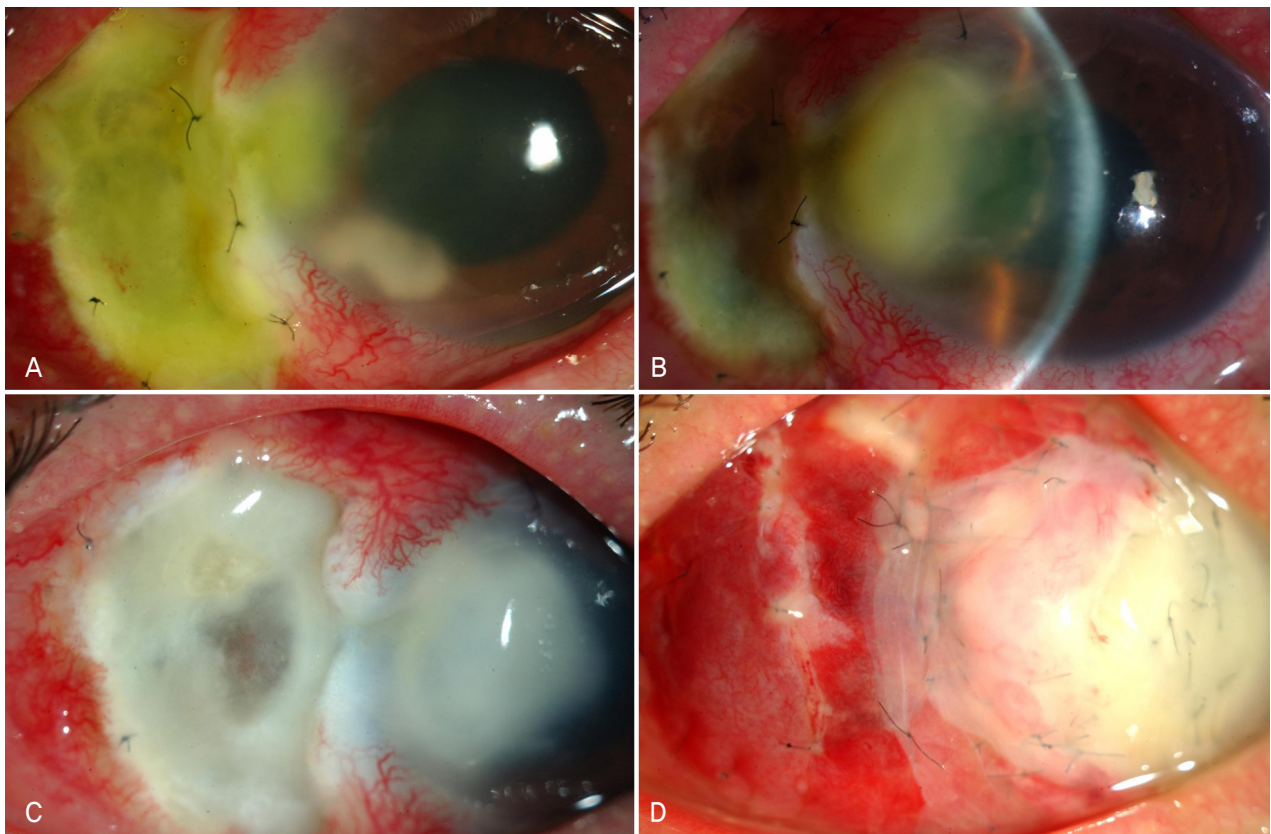


Figure 2. Color photographs of progression. (A) At 3 days after treatment, corneal infiltration was stationary but 2×2mm whitish mass developed again. (B) At 7 days after treatment, increased corneal ulcer with immune ring and aggravated sclera melting were found. (C) At 13 days after treatment, dense corneal infiltration with enlarged scleral melting (5×4 mm) was observed. (D) At 17 days after treatment, although scleral graft, autologous conjunctival graft, and amniotic membrane transplantation were performed but yellow necrotized corneal ulcer developed at total cornea.

프레드니솔론의 감량을 빠른 속도로 시도하고 acetazolamide 500 mg (Diamox®, SK chemical, Korea)로 안압 조절을 시행하였다. 치료 2일째 안압은 20 mmHg으로 감소되

었고 전방의 염증균락은 감소되었으나, 치료 3일째 각막혼탁의 크기가 증가하고 전방 내 염증성 균락이 2×2 mm로 다시 증가하여(Fig. 2A) 전방세척 및 배양을 시행하고

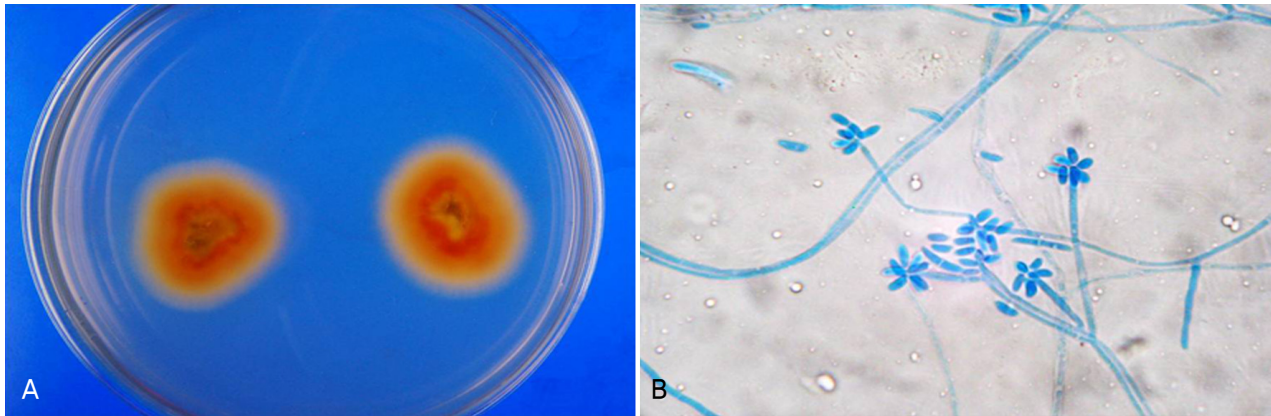


Figure 3. At 10 days after culture of aqueous humor and sclera, *Fusarium solani* was cultured. (A) Orange colored colony with lighter periphery on Sabouraud's agar plate. (B) There are two types of sporulation; large, sickle shaped, multisepated macroconidia and small, oval shaped, microconidia in clusters.

vancomycin (1 μ g/0.1 ml)과 amphotericin B (10 μ g/0.1 ml)를 전방 내로 주사하였다(1회). 또한 0.15% amphotericin B의 사용에도 큰 호전이 없어서 1% voriconazole (Vfend[®], Pfizer, NY, USA)로 변경하여 2시간 간격으로 점안하였다. 4일에 걸쳐 빠른 감량을 시도한 경구용 파마프레드니솔론을 중단 한 바로 다음날 전방 축농이 발생하여 어쩔 수 없이 경구용 파마프레드니솔론 30 mg을 다시 투약한 후 전방 염증은 바로 호전되었다. 7일째 되는 날 각막침범은 점점 심해지고 면역륜 (immune ring)이 뚜렷해졌으며 (Fig. 2B), 첫날 전방수 배양검사에서 유격균사가 매우 천천히 자라는 것을 발견하여 점안 항생제를 0.5% moxifloxacin hydrochloride (Vigamox[®], Alcon, TX, USA)와 1% voriconazole로 변경하였으며, voriconazole (50 μ g/0.1 ml)를 전방 내 주사하였다(2회). 10일째 되는 날 *Fusarium solani*가 확인되었으며(Fig. 3) 첫 날 시행한 배양 검사 외 다른 배양 검사에서는 자란 것이 없었다. 12일째 다시 경구용 프레드니솔론을 감량하여 중단했으나 전방의 염증이 심해져서 3일만에 다시 경구용 파마프레드니솔론 30 mg을 다시 투약할 수 밖에 없었으며, 점안 1% prednisolone acetate도 치료 전 기간 동안 하루 3 번 사용하였다. 13일째 안구 초음파에는 특이 소견 없었으나 공막 노출이 5×4 mm로 증가하며(Fig. 2C) 각막 및 전방 염증이 심하여 100% glycerol에 보관되어 있던 공막을 이식하고 voriconazole (50 μ g/0.1 ml)를 전방과 유리체내 주사하였다(3회). 14일째 전신 항진균제를 중단하고 경구 itraconazole 400 mg을 사용하였으나 17일째 전방 축농이 증가하고, 각막 절박 천공 소견이 보여 전방세척 및 자가결막 및 양막이식술을 시행하였으나(Fig. 2D) 호전이 없었다. 이후 광범위한 각막 천공이 발생하여 전층각막이식술을 권유하였으나 환자가 거부하여 안구적출을 시행하였다.

고 찰

진균성 각막염은 일반적인 세균 각막염과는 달리 초기 증상이 심하지 않고 상피의 결손 없이도 침입이 가능하며 데스메막을 통과하여 전방 내로 침투하여 전방축농을 형성하는 경우가 많다. 또한 전방과 홍채, 수정체 등 진균이 도달하는 구조물은 혈관이 없어 진균에 대한 효과적인 숙주의 면역반응이 이루어지지 못하므로 항진균제 등의 치료에도 불구하고 진균의 성장이 지속되는 경우가 흔하다.⁶

본 증례에서 심부 진균 각막염 및 전방 염증이 공막 이식에서 시작된 것으로 생각된다. 물론 진균 감염의 경로로 평소 농사를 지었다는 환자의 직업으로 보아 수술 후 외부 식물에 의한 각결막 외상이 있었을 수 있으나 명확한 외상과 거력은 없었다. 그리고 공막이식편이 용해되고 그 부위에 근접한 윤부에서부터 각막염이 시작되었고 각막흔탁 밑으로 전방 염증 군락이 밀집한 것으로 보아 오염된 공막이식 절편이나 양막에 의한 감염을 가장 의심할 수 있었다. 또한 지속적으로 국소적 및 전신적 스테로이드를 1달간 사용하여 면역기능이 억제되어 있는 상태에서 치료용 콘택트렌즈까지 끼고 있어서 병변의 발생 이후 치료를 더욱 어렵게 했을 가능성이 많다.

공막의 보관은 크게 3가지 방법이 사용되고 있다. 항생제를 함유시켜 -20℃에서 냉동하거나, 95% ethanol에 보관하거나, 100% glycerol에 탈수시켜 보관하는 방법이다.⁷ 그러나 이 방법 모두 단순포진바이러스나 인체면역결핍바이러스의 감염을 완전히 차단할 수 없고, 보관된 조직의 품질에도 다양한 결과가 보고 되고 있다.⁸ 그러므로 공막을 보관할 때 적절한 항균제를 같이 넣어서 보관하는 것이 좋으며 수술 전 충분한 세척과 항균제 처리가 필요할 것이다. 또한 보관날짜를 명확히 표시하여 사용기한이 지난 조직은

사용하지 않도록 하는 것이 중요하겠다. 수술 후 공막에 대한 숙주의 면역학적 반응에 의해 공막 용해, 괴사, 흡수, 감염 등이 예상되기 때문에 공막연화증으로 공막이식을 계획할 때는 매우 신중하게 수술을 결정해야 할 것이다.

감염의 원인으로 생각되는 공막절편을 제거하고, 전방과 공막절편, 각막에서 도말, 배양검사를 시행하고 항생제와 항진균제를 병용하면서 동시에 병변의 악화를 가져왔다고 판단되는 스테로이드를 빠른 속도로 4일만에 감량하였다. 그러나 바로 다음날 전방출혈이 발생하여 어쩔 수 없이 다시 스테로이드를 사용하였는데 이는 이미 환자가 오랜 기간 동안 면역이 억제된 상황에서 급작스럽게 스테로이드를 중단하여 생긴 반동현상에 의해서 심한 면역반응이 발생하였던 것으로 생각한다. 이러한 스테로이드 사용에 의한 진균감염의 악화는 항진균제의 적절한 치료농도에 의해서 극복될 수 있다고 하나^{9,10} 이 환자의 경우는 심한 전방 염증으로 스테로이드를 완전히 중단할 수는 없었다. 이렇게 장기간 사용하던 스테로이드를 갑자기 중단하면 예상치 못한 안구 염증반응이 극대화 될 수 있으므로 매우 신중히 결정해야 하며 그 감량속도도 고려해야 함을 알 수 있었다.

초기의 배양 도말 검사상 포자가 발견되어 amphotericin B를 점안하였으나 치료 직 후 일시적 호전을 보이던 병변은 다시 악화되었고 점안만으로는 각막후면에 약물이 도달하기 어렵다고 판단하여 전방내 주입시 안정성과 효과가 입증된 amphotericin B를 전방 내 주사하였다.^{11,12} 그러나 이후에도 병변은 점차 악화되어 저자들은 최근 점안 및 전방 내 주입으로 진균각막염을 효과적으로 치료한 보고가 있는 voriconazole을 정맥주사하고 1% 농도로 점안하였으며 전방 내와 유리체에 추가로 2회 더 주사하였다.^{13,14} 또 다른 두 보고에 의하면 voriconazole 을 50 µg/0.1 ml 농도로 1달 간격으로 4회, 또는 1달에 5회 주사 하여 좋은 결과를 얻었다고 하였다.^{15,16} 그러나 본 증례에서는 4~6일 간격으로 3번의 항진균제를 전방 내 주사하였지만 큰 효과를 거두지 못하였다.

적극적인 치료에도 불구하고 병변이 악화된 원인을 살펴보면 우선 처음 도말 검사에서 균사가 아닌 포자가 발견되어 amphotericin B를 사용했으나 10일째 배양에서 *Fusarium*이 나왔기 때문에 초기 진단에 문제가 있었던 것으로 생각한다. 처음 도말에서 균사가 발견되어 5% natamycin을 사용했다면 초기 진균 증식을 억제하여 성공적인 치료를 하였을 가능성이 있기 때문이다. 두번째로 voriconazole을 전방 내 주사 하였는데 독성이 있는 전방 내 항진균제의 주사에 의해 조직손상과 각막전공이 유발되었을 가능성도 있다. 세번째로 급작스러운 전신스테로이드의 감량으로 반동에 의한 심한 염증반응이 조직 손상을 일으켰을 가능성이 있다.

이 증례처럼 오랫동안 면역이 억제되어 있는 환자는 무리한 스테로이드 감량이 오히려 악영향을 미칠 수 있으므로 조심스럽게 감량하면서 다른 방법을 통해 면역력을 증가시켜야 했을 것이다.

본 증례는 공막연화증을 해결하기 위해 시행한 공막이식술 후 발생한 *Fusarium* 심부각막염치료로 최근 각광을 받고 있는 voriconazole의 지속적인 점안과 2번의 전방 내 주사에도 불구하고 안구적출을 시행한 국내외 최초 보고로서, 공막보존과 진균성 각막염의 빠른 진단의 중요성과 적절한 항진균제의 효과적인 병변 내 최소억제농도 유지, 기존의 과량의 스테로이드 사용시 감량의 중요성을 제시하고자 하였다.

참고문헌

- 1) Sharma S, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. Bull World Health Organ 2001;79:214-21.
- 2) Thomas PA. Mycotic keratitis - an underestimated mycosis. J Med Vet Mycol 1994;32:235-56.
- 3) Jay HK, Mark JM, Edward JH. Cornea and external disease: Clinical diagnosis and management. Vol. 2. St. Louis: CV Mosby, 1997;1253-65.
- 4) Verma S, Tuft SJ. *Fusarium solani* keratitis following LASIK for myopia. Br J Ophthalmol 2002;86:1190-1.
- 5) Abad JC, Foster CS. Fungal keratitis. Int Ophthalmol Clin 1996; 36:1-15.
- 6) Kim YS, Song YS, Kim JC. Fungal Keratitis Caused by *Chromomyces*. J Korean Ophthalmol Soc 2003;44:755-9.
- 7) Frota AC, Lima Filho AA, Dias AB, et al. Freeze-drying as an alternative method of human sclera preservation. Arq Bras Ophthalmol 2008;71:137-41.
- 8) Lusky M, Weinreb RN. Preservation of Scleral Graft to avoid HIV infection. J Glaucoma 1992;1:221.
- 9) O'Day DM, Ray WA, Robinson RD, Head WS. Efficacy of antifungal agents in the cornea, II: influence of corticosteroids. Invest Ophthalmol Vis Sci 1984;25:331-5.
- 10) O'Day DM, Ray WA, Head WS. Influence of corticosteroid on experimentally induced keratomycosis. Arch Ophthalmol 1991; 109:1601-4.
- 11) Kaushik S, Ram J, Brar GS, et al. Intracameral amphotericin B initial experience in severe keratomycosis. Cornea 2001;20:715-9.
- 12) Kuriakose T, Kothari M, Paul P, et al. Intracameral amphotericin B injection in the management of deep keratomycosis. Cornea 2002;21:653-6.
- 13) Reis A, Sundmacher R, Tinteln K, et al. Successful treatment of ocular invasive mould infection (fusariosis) with the new antifungal agent voriconazole. Br J Ophthalmol 2000;84:932-3.
- 14) Yoon JU, Kim SW, Ha BJ, et al. A case of fungal keratitis treated with voriconazole. J Korean Ophthalmol Soc 2008;49:1680-4.
- 15) Banitt M, Berenbom A, Shah M, et al. A case of polymicrobial keratitis violating an intact lens capsule. Cornea 2008;27:1057-61.
- 16) Tu EY, McCartney DL, Beatty RF, et al. Successful treatment of resistant ocular fusariosis with posaconazole. Am J Ophthalmol 2007;143:222-7.

=ABSTRACT=

A Case of *Fusarium* Deep Keratitis Following Scleral Graft

Doo Hwan Oh, MD, Jae Chan Kim, MD, PhD, Yeoun Sook Chun, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To report a case of drug-resistant *Fusarium* deep keratitis following sclera graft.

Case summary: A 48-year-old woman, who underwent excision of the pterygium nine years previous, received a scleral graft for scleromalacia and ocular pain. After surgery, due to melting of the scleral graft and the presence of *Fusarium* deep keratitis, she received surgical and intensive medical treatment including three intracameral injections of antifungal agent, administration of topical voriconazole 1%, scleral re-graft, autologous conjunctival graft, and amniotic membrane transplantation. Nevertheless, the patient's ocular condition deteriorated with increased hypopyon, corneal opacity, and perforation. Enucleation was ultimately performed.

J Korean Ophthalmol Soc 2010;51(4):606-610

Key Words: Fungal keratitis, *Fusarium*, Intracameral Voriconazole

Address reprint requests to Yeoun Sook Chun, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Chung-Ang University Yongsan Hospital

#65-207 Hangangro 3-ga, Yongsan-gu, Seoul 140-757, Korea

Tel: 82-2-748-9580, Fax: 82-2-6381-9838, E-mail: yschun100@hanmail.net