

= 증례보고 =

단순포진각막염 환자에서 발생한 진균각막염 3예

문귀형¹ · 박영결¹ · 유인천² · 윤경철¹

전남대학교 의과대학 안과학교실¹, 전북대학교 의과대학 안과학교실²

목적: 단순포진각막염 환자에서 이차적으로 발생한 진균각막염 3예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 각막상피병변을 동반한 단순포진각막염에서 항바이러스 치료에 반응하지 않고 병변이 악화되어 임상적 소견 혹은 도말검사 및 균배양검사에서 진균각막염으로 진단 및 치료한 3명을 대상으로 조사하였다. 2안에서는 도말검사 및 균배양검사 결과상 진균각막염으로 진단되었고, 이중 *Candida albicans* 각막염의 경우 항진균제 치료로 호전되었으나, *Fusarium* species가 동정된 환자의 경우 항진균제 치료에 반응하지 않고 악화되었다. 다른 1안에서는 균배양검사 결과는 음성이었으나 KOH 도말검사에서는 균사가 발견되었고, 항진균 점안액 치료로 병변이 호전되었다.

결론: 단순포진각막염 환자에서 항바이러스제 치료로 호전이 보이지 않는 경우, 세균이나 진균에 의한 이차적인 각막염의 가능성을 고려해야 할 것으로 생각한다.

〈대한안과학회지 2010;51(9):1271-1275〉

단순포진바이러스에 의한 질환은 주로 직접적인 접촉에 의하여 바이러스가 점막을 통하여 전파되어 발생하고 눈꺼풀염증, 결막염, 각막염 등의 안병변을 일으킬 수 있고, 재발성 각막염 중에서는 가장 흔한 형태가 단순포진각막염으로 알려져 있다.^{1,2} 재발성의 단순포진각막염이 있는 경우에는 합병증으로 각막혼탁, 기질각막염, 내피각막염, 포도막염, 신생혈관 및 이차성 녹내장 등을 일으켜서 영구적인 시력 저하를 유발시킬 수가 있다.³ 또 단순포진각막염이 있는 환자에서 이차적인 감염성 각막염이 발생하는 경우들이 드물지만 보고되고 있으며,^{2,4-8} 그 중에서 진균각막염은 진단과 치료가 지연이 될 경우 심각한 합병증을 일으킬 수 있다.⁴⁻⁸ 현재까지 국내에서 단순포진각막염의 임상양상과 치료에 대한 보고는 있었으나 단순포진각막염 후 이차적으로 발생한 진균각막염에 대해서는 보고되지 않았다.

저자들은 극히 드물다고 알려진 단순포진각막염 환자에서 이차적으로 발생한 진균각막염 3예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

증례 1

73세 여자가 내원 20일 전부터 우안의 통증을 주소로 내원하였다. 환자 4년 전 당뇨병 진단받았고 다른 병력은 없었다(Table 1). 내원 시 최대교정시력은 우안 0.15, 좌안 1.0이었고 세극등 검사상 우안 각막의 중심 이측 부위에서 2.0×1.5 mm 크기의 수지상 상피결손과 각막부종, 각막후면침착물, 0.5 mm 높이의 전방출농이 관찰되었다(Fig. 1A). 단순포진바이러스에 의한 상피각막염과 내피각막염의 진단하에 0.15% ganciclovir 점안젤(Virgan[®], Laboratories Théa, Clermont-Ferrand, France)과 0.3% gatifloxacin (Gatiflo[®], Handok, Chungbuk, Korea) 점안액을 점안하였고, 경구 프레드니솔론(Solondo[®], Yuhanmedica, Chungbuk, Korea) 20 mg을 하루 2회 1주일간 복용하였고, 2주일째부터 10 mg 하루 2회, 3주째 5 mg 하루 2회씩, 총 3주에 걸쳐 서서히 감량하였다. 경구 acyclovir (Zovirax[®], Dong-A, Seoul, Korea)는 1일 2000 mg을 2주간 복용하였다. 1주간의 약물치료 후 상피병변 감소 소견과 함께 전방출농이 소실되었다. 하지만 내원 2주째 상피결손의 크기가 2.0×2.0 mm, 전방출농은 1.0 mm 높이로 다시 증가하였으며, 간질침윤도 증가하였다(Fig. 1B). 각막 병변에서 배양검사를 시행하였고, KOH 도말검사상 효모가 발견되어 진균성 각막궤양 진단하에 amphotericin B (Fungizone[®], Pfizer), voriconazole

■ 접수 일: 2010년 3월 31일 ■ 심사통과일: 2010년 5월 22일

■ 책임저자: 윤 경 철

광주광역시 동구 학동 8
전남대학교병원 안과
Tel: 062-220-6742, Fax: 062-227-1642
E-mail: kcyoon@chonnam.ac.kr

Table 1. Clinical characteristics of patients with fungal infection after herpetic keratitis

Case	Age/sex	Type of HSK*	Past history	Initial visual acuity	Initial treatment	Smear & Culture	Topical antifungal agent	Other treatment	Final visual acuity
1	73/F	Geographic epithelial keratitis, endotheliitis	DM [†]	0.15	Topical gancyclovir, Gatifloxacin, Oral acyclovir, Oral steroid	Candida albicans	Amphotericin-B, Voriconazole	-	0.2
2	54/F	Dendritic epithelial keratitis		FC [‡] 50 cm	Topical acyclovir, Gatifloxacin, Oral acyclovir	Fusarium species	Fluconazole, Amphotericin-B	AMT [§]	HM
3	64/M	Geographic epithelial keratitis, endotheliitis	HTN , HSK	HM [#]	Topical acyclovir, Gatifloxacin, Oral acyclovir, Oral steroid	Fungal hyphae	Voriconazole	AMT	FC 30 cm

*Herpes simplex keratitis; [†]Diabetes mellitus; [‡]Fingers counting; [§]Amniotic membrane transplantation; ^{||}Hypertension; [#]Hand movement.



Figure 1. Case 1. (A) At the initial visit, slit lamp photograph showed 2.0 × 1.5 mm sized geographic ulcer and stromal infiltration with hypopyon. (B) After 2 weeks, stromal infiltration associated with epithelial defect and hypopyon increased. (C) After 4 months of antifungal treatment, corneal lesions regressed.

(Vfend[®], Pfizer, Sandwich, U.K) 점안액을 점안하였고, 경구 fluconazole (Diflucan[®], Pfizer) 1일 100 mg을 5주간 복용하였다. 배양검사상 *Candida albicans* 로 동정되었고, 동일한 치료를 지속하였다. 항진균제는 한 시간마다 점안하였으며 각막병변 호전양상을 보여 1개월째부터 두 시간마다 점안하였고, 2개월째부터 네 시간마다 점안하였다. 각막병변 지속적으로 호전양상을 보여 3개월째부터 치료종결 시까지 일일 4회까지 감량하였다. 치료 후 4개월째 각막궤양은 완전히 소실되었고, 우안 최대교정시력은 0.2로 호전되었다(Fig. 1C).

증례 2

54세 여자환자가 일주일 전부터 시작된 우안 이물감과 시력감소를 주소로 내원하였다. 환자 과거력상 특이소견 없었으며 전신적 병력도 없었다(Table 1). 내원 시 최대교정시력은 우안 안전수지 50 cm였고, 좌안 1.0이었다. 세극등검사상 우안 각막의 중심부에 수지상의 상피 병변이 관찰되었다(Fig. 2A). 단순포진각막염 진단하에 acyclovir 점안겔(Herpecid[®], Samil, Seoul, Korea)과 0.3% gatifloxacin

점안액을 점안하였고, 경구 acyclovir를 2주간 복용하였다. 내원 3일째 상피 병변 감소소견 보였으나, 1주째 우안의 결막충혈과 분비물이 증가하였고, 상피병변의 크기도 증가하였으며 간질침윤의 소견이 보였다. 2주째 상피병변과 간질침윤이 더 증가하였고, 전방충농이 관찰되었다(Fig. 2B). 각막병변에 대하여 도말검사 및 배양검사를 시행하였고, 진균각막염으로 판단하고 amphotericin B, fluconazole 점안액을 한 시간마다, 1% cyclosporine 점안액을 4시간마다 투여하였다. 배양 검사 결과 *Fusarium* species가 동정되었고, 6개월간의 항진균제 치료 후 각막궤양은 소실되었으나 광범위한 중심각막혼탁과 함께 각막신생혈관이 발생하였으며, 최대교정시력은 안전수동으로 감소하였다(Fig. 2C).

증례 3

64세 남자환자가 내원 5일전부터 좌안의 이물감과 시력감소를 주소로 내원하였다. 환자 과거력상 수년 전 타병원에서 단순포진각막염으로 치료받았던 기왕력이 있었으며, 5일 전 좌안 각막이물 제거술을 시행받았다(Table 1). 내

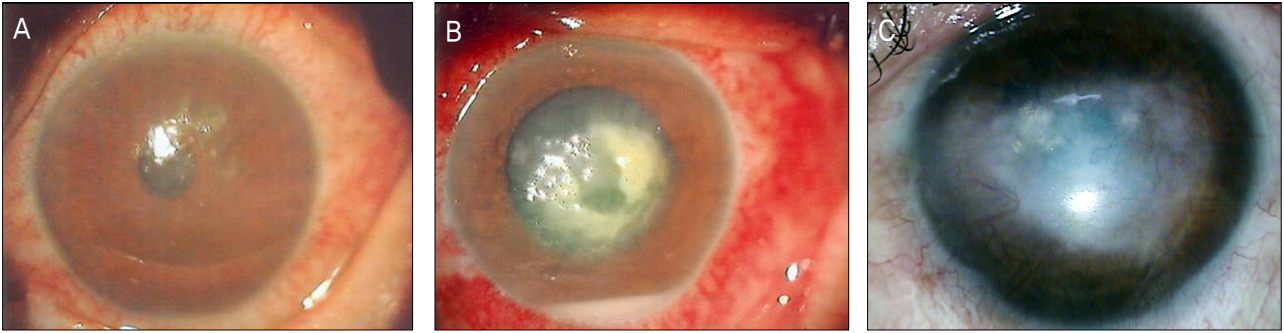


Figure 2. Case 2. (A) At the initial visit, slit lamp photograph revealed dendritic lesion in the upper paracentral cornea . (B) After 2 weeks, stromal infiltration and hypopyon increased. (C) After 6 months of antifungal treatment, corneal lesions regressed.

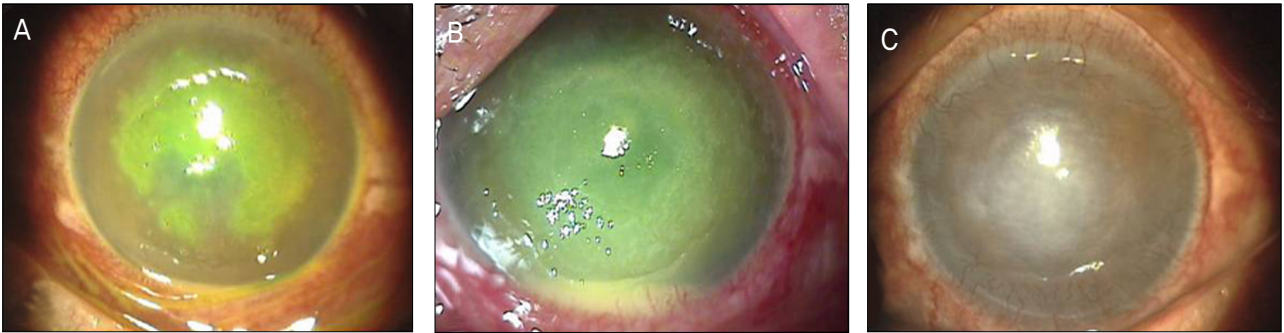


Figure 3. Case 3. (A) At the initial visit, slit lamp photograph showed corneal edema with grographic ulcer and linear hypopyon in the left eye. (B) After 1 month, epithelial defect, stromal infiltration and hypopyon increased. (C). After 3 months, the corneal lesions regressed completely.

원시 최대교정시력은 우안 0.9, 좌안 안전수동이었으며, 세극 등 검사상 좌안의 중심부에 미만성 각막부종과 광범위한 지도상 각막상피병변, 각막후면침착물이 관찰되었다(Fig. 3A). 단순포진바이러스에 의한 상피각막염과 내피각막염의 진단 하에 0.15% ganciclovir 점안겔과 0.3% gatifloxacin 점안액을 점안하였고, 경구 프레드니솔론 20 mg을 하루 2회 1주일 간 복용하였고, 2주일째부터 10 mg 하루 2회, 3주째 5 mg 하루 2회씩, 3주에 걸쳐서 감량하였다. 경구 acyclovir는 1일 2000 mg을 2주간 복용하였다. 1개월째 상피결손이 지속되었고, 간질침윤과 함께 전방축농이 발생하여, 각막 병변에서 배양검사를 시행하였다(Fig. 3B). KOH 도말검사상 균사가 발견되어 동시에 voriconazole 점안액을 한시간마다 추가적으로 투여하였다. 3주 후 전방축농 소실과 함께 각막침윤 감소소견 보여 voriconazole 점안액을 두시간 마다 점안하였으며, 각막 병변 지속적으로 호전되는 양상을 보여, 2개월째부터 일일 4회로 감량하였다. 3개월째 각막궤양은 완전히 소실되었고, 좌안 최대교정시력은 안전수지 30 cm로 호전되었다(Fig. 3C).

고 찰

단순포진각막염은 매우 흔한 각막염의 형태로 각막의 치

유기능과 방어기능의 약화를 유발하여 각막상피의 불완전성을 초래한다.^{3,9} 또한 단순포진바이러스에 의한 각막상피의 신경 지배 약화에 의하여 신경영양각막염을 유발할 수 있고, 수지상 각막염에 의하여 각막상피의 결손이 지속적으로 발생하였을 때 이차적인 감염이 발생할 수 있는 것으로 보고되고 있다.² 단순포진각막염의 경우는 대부분에서 임상적으로 진단이 이루어지고 있고 비용과 검사시간에 비하여 검출율이 낮기 때문에 배양이나 면역화학적 검사를 통하여 진단을 내리는 것은 어렵다. 따라서 일차적으로 단순포진각막염의 과거력이 있거나 임상적으로 단순포진각막염으로 진단되는 경우에 있어서 경험적으로 항바이러스제를 기본으로 하는 치료를 시작하는 것이 일반적이다. 본 증례에서도 단순포진각막염으로 진단하였지만 항바이러스제에 의하여 치료가 되지 않고 악화되어 임상양상과 병변에 대한 도말검사 및 배양검사를 통하여 이차감염으로 확인하여 추가적인 치료를 하였다.

Nissenkorn and Wood²에 의하면 단순포진각막염 이후 발생한 이차감염 9안에서 *Staphylococcus* species가 가장 흔한 원인균으로 보고하였으며, Rodriguez-Ares et al⁶은 단순포진각막염 후 발생한 *Cephalosporium acremonium*에 의한 진균각막염으로 인하여 전체충각막이식술까지 필요했

던 1안에 대해 보고한 바 있다. 또한 Boisjoly et al⁸의 보고에 의하면 단순포진각막염 이후 발생한 이차감염 18안 중 12안에서 세균성 각막염, 6안에서 진균각막염이 발생하였는데, 세균성 각막염의 경우 대부분 그람음성균이 동정되었으며, 진균각막염의 경우 3안에서 각각 *Cephalosporium acremonium*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*가 동정되었으며, 나머지 3안에서는 배양검사상 진균이 동정되지 않았으나, 임상소견상 진균각막염을 의심하여 항진균제를 투여하여 치료하였다.

감염성 각막염의 위험인자로 고연령, 전신적인 질환, 건성안, 눈꺼풀폐쇄, 안수술의 과거력, 안표면질환, 약물 과용, 스테로이드 점안 제제의 사용, 포진 안병변 등으로 알려져 있다.^{2,6,8-12} Nissenkorn and Wood², Rodriguez-Ares et al⁶은 단순포진각막염 이후 발생한 이차감염에 대해 점안 스테로이드 제제의 사용이 중요한 위험인자라 하였으며, Boisjoly et al⁸은 점안 스테로이드 제제와 함께 지속적인 상피결손을 이차각막염의 위험인자로 보고한 바 있다. 본 증례에서 세 환자 모두 54세 이상으로 비교적 고연령이었으며 증례 3의 경우 안외상 및 단순포진각막염의 과거력이 있었으며, 증례 1의 경우 전신적인 위험인자로 당뇨병이 있었고, 증례 2의 경우 특별한 과거력은 없었다. 세 환자 모두 상피성 단순포진각막염으로 인한 지속적인 각막상피 결손이 있었으며, 증례 1과 증례 3의 환자는 내피각막염을 동반하고 있어, 전신 스테로이드 제제를 투여하였다. 또한 이차적인 세균각막염을 예방하기 위해 세 환자 모두 초기 치료 시 점안 항생제를 투여하였다. 세 증례 모두 항바이러스 치료로 각막염 호전소견을 보였는데, 증례 1과 증례 3은 호전 후 2주에서 1개월째 각막염 악화소견을 보인것에 비해, 증례 2의 경우 나머지 두 증례에 비해 호전정도가 크지 않았으며, 비교적 빠른 시기에 각막염 악화소견이 발생한 것으로 보아 중복감염의 가능성도 있을것으로 본다.

세균성 각막염의 임상양상은 그람양성균에 의한 각막염의 경우 회백색의 비교적 경계가 명확한 둥근 간질침윤이 특징이며, 그람음성균에 의한 각막염은 그람양성균에 비해 빠르게 진행하며 심한 간질침윤과 함께 주위 각막의 혼탁이 동반된다. 치료로는 그람양성균의 경우 cephalosporin 계열의 약이 1차 선택약이며, 1세대인 cefazolin이나 2세대인 ceftazidime이 효과적이다.^{12,13} 그람음성균이나 그람 음성간균은 gentamicin, tobramycin 등 aminoglycoside 계열에 효과적으로 반응한다.^{12,13} 복합균주에 의한 감염 시나 도말검사나 배양검사상 균주가 발견되지 않을 경우 cephalosporin과 aminoglycoside의 병합투여 또는 fluoroquinolone 단독투여를 시도해 볼 수 있다.^{12,13}

진균각막염은 사상진균에 의한 각막염의 경우 용기된 형태의 각막상피와 간질침윤이 보이고, 깃털모양의 경계, 위성병소, 두터운 각막내피반의 임상양상을 보이며, 효모에 의한 진균각막염의 경우 그람양성구균의 임상양상과 유사하여, 비교적 경계가 분명하고 확장되고 분리된 각막기질의 황백색 화농의 난원형 궤양이 특징이다. 진균각막염 치료는 항진균제의 점안과 전신적인 투여 그리고 내과적 치료에 호전이 없을 때 수술적 처치를 고려해 볼 수 있다. 사상진균의 경우 5% natamycin, 1% 또는 2% itraconazole을 선택할 수 있고, 효모균의 경우 0.15% amphotericin B, fluconazole을 투여할 수 있다.^{12,13} 기존의 항진균제에 반응하지 않는 경우 독성이 적으면서 조직 침투력이 좋은 voriconazole을 시도해 볼 수 있다.¹²⁻¹⁴ 그러나 진균각막염은 효과적인 항진균제가 제한되어 있고, 항진균제의 각막의 투과성이 불량하여 효율적인 치료가 어렵기 때문에 세균성각막염에 비하여 각막천공이 발생하거나 각막이식술이 필요한 경우가 높으며, 단순포진각막염이 있는 경우 진균각막염 치료 실패 위험성이 높아지게 된다.^{15,16}

결론적으로, 비록 드물지만 본 증례에서와 같이 단순포진각막염의 기왕력이 있거나 단순포진각막염이 의심되어 항바이러스제의 치료를 시행하였을 때, 호전되지 않는 양상을 보인다면 세균 또는 진균에 의한 이차적인 각막염의 가능성을 염두해야 할 것이며, 신속한 진단을 통하여 원인균에 맞는 적절한 치료가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Binder PS. Herpes simplex keratitis. Surv Ophthalmol 1977;21:313-31.
- 2) Nissenkorn I, Wood TO. Secondary bacterial infections in herpes simplex keratitis. Ann Ophthalmol 1982;14:757-9.
- 3) Kaye S, Choudhary A. Herpes simplex keratitis. Prog Retin Eye Res 2006;25:355-80.
- 4) Malecha MA, Tarigopula S, Malecha MJ. Successful treatment of Paecilomyces lilacinus keratitis in a patient with a history of herpes simplex virus keratitis. Cornea 2006;25:1240-2.
- 5) Matoba AY. Polymicrobial keratitis secondary to Burkholderia ambifaria, Enterococcus, and Staphylococcus aureus in a patient with herpetic stromal keratitis. Am J Ophthalmol 2003;136:748-9.
- 6) Rodriguez-Ares T, De Rojas Silva V, Ferreiros MP, et al. Acremonium keratitis in a patient with herpetic neurotrophic corneal disease. Acta Ophthalmol Scand 2000;78:107-9.
- 7) Del Prete A, Sepe G, Ferrante M, et al. Fungal keratitis due to Scopulariopsis brevicaulis in an eye previously suffering from herpetic keratitis. Ophthalmologica 1994;208:333-5.
- 8) Boisjoly HM, Pavan-Langston D, Kenyon KR, et al. Superinfections in herpes simplex keratitis. Am J Ophthalmol 1983;96:354-61.
- 9) O'Connor GR. Recurrent herpes simplex uveitis in humans. Surv Ophthalmol 1976;21:165-70.

- 10) Butler TK, Spencer NA, Chan CC, et al. Infective keratitis in older patients: a 4 year review, 1998-2002. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:591-6.
- 11) Van der Meulen IJ, van Rooij J, Nieuwendaal CP, et al. Age-related risk factors, culture outcomes, and prognosis in patients admitted with infectious keratitis to two Dutch tertiary referral centers. *Cornea* 2008;27:539-44.
- 12) Gopinathan U, Sharma S, Garg P, Rao GN. Review of epidemiological features, microbiological diagnosis and treatment outcome of microbial keratitis: experience of over a decade. *Indian J Ophthalmol* 2009;57:273-9.
- 13) Thomas PA, Geraldine P. Infectious keratitis. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:129-41.
- 14) Kim KH, Kim MJ, Tchah HW. Management of fungal ocular infection with topical and intracameral voriconazole. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1054-60.
- 15) Wong TY, Ng TP, Fong KS, Tan DT. Risk factors and clinical outcomes between fungal and bacterial keratitis: a comparative study. *CLAO J* 1997;23:275-81.
- 16) Lee KH, Chae HJ, Yoon KC. Analysis of risk factors for treatment failure in fungal keratitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49: 737-42.

=ABSTRACT=

Three Cases of Secondary Fungal Infection in Herpes Simplex Keratitis

Gui Hyeong Mun, MD¹, Yeoung Geol Park, MD¹, In Cheon You, MD², Kyung Chul Yoon, MD¹

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Medical School¹, Gwangju, Korea

Department of Ophthalmology, Chonbuk National University Medical School², Jeonju, Korea

Purpose: To report several cases of secondary infection by fungus in herpes simplex keratitis.

Case summary: A retrospective chart review was performed on 3 eyes of 3 patients who were without improvement and diagnosed with fungal keratitis by smear and culture on prior presentation with herpetic keratitis. Two cases were diagnosed with fungal keratitis, based on the results of culture. Fungal keratitis by *Candida albicans* was improved with antifungal agents, but a case caused by *Fusarium* species was more aggravated, regardless of antifungal agents. One case was improved by antifungal medications, which was diagnosed with fungal keratitis by the fungal hyphae manifestation on KOH preparation.

Conclusions: Secondary microbial infection should be considered, when the lesion had no improvement with antiviral agents in herpetic keratitis.

J Korean Ophthalmol Soc 2010;51(9):1271-1275

Key Words: Fungus, Herpetic keratitis, Secondary infection

Address reprint requests to **Kyung Chul Yoon, MD**

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Medical School & Hospital

#8 Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea

Tel: 82-62-220-6742, Fax: 82-62-227-1642, E-mail: kcyoon@chonnam.ac.kr