대한안과학회지 2011년 제 52 권 제 9 호
J Korean Ophthalmol Soc 2011;52(9):1119-1122
pISSN: 0378-6471
eISSN: 2092-9374
http://dx.doi.org/10.3341/jkos.2011.52.9.1119

= 증례보고 =

서로 다른 프로스타글란딘 제제 점안 후 발생한 단순포진각막염 1예

양현승 · 박호균 · 최상경

서울보훈병원 안과

목적: 서로 다른 프로스타글란딘 제제의 항녹내장 약물을 사용한 환자에서 발생한 단순포진각막염 1예를 보고하고자 한다.
증례요약: 7년 전 우안에 0.005% 라타노프로스트 점안 후 단순포진각막염이 발생했던 과거력이 있는 68세 여자 환자가 최근 녹내장이 진행되는 소견을 보여 양안에 0.004% 트라보프로스트를 점안하였다. 1개월 후 환자는 우안에 충혈, 경도의 통증, 눈물 흘림을 주소로 내원하였고, 전안부 검사에서 국소적 각막 미란을 동반한 수지상 상피 결손이 관찰되었다. 단순포진각막염으로 진단하고 트라보프로스트 점안을 중지하였으며, 항바이러스 연고 및 경구 제제로 치료하면서 경과를 관찰하였다. 10일 후 우안 각막염은 치료되었으며, 6달간의 경과 관찰에서 재발 소견은 없었다.
〈대한안과학회지 2011;52(9):1119-1122〉

단순포진각막염은 시력 저하 및 각막 혼탁을 일으키는 주요한 각막 질환의 하나로 면역이 저하된 환자에서 주로 발생하며 재발이 흔한 질환이다.[1] 최근에는 항녹내장 약물인 라타노프로스트가 단순포진각막염을 활성화시키는 위험인자 중 하나로 알려졌다.[2-6] 라타노프로스트는 프로스타글란딘 유도체로 비슷한 기전의 비마토프로스트, 트라보프로스트 등의 항녹내장 약물과 더불어 녹내장 환자에서 흔히 사용되는 약제이다.[2,3] 국내에서도 Kim et al[7]이 라타노프로스트 점안 후 발생한 단순포진각막염에 관한 증례 보고를 통해 라타노프로스트가 단순포진각막염의 발생 및 재발에 관계가 있다고 주장하였다. 최근 들어서는 비마토프로스트에 의한 재발성 단순포진각막염이 수차례 보고되었으며,[8,9] 트라보프로스트에 의한 재발성 단순포진각막염은 Villegas et al[10]에 의해 단 1예가 보고되었다. 이에 저자들은 국내 최초로 라타노프로스트 점안 후 단순포진각막염이 발생했던 과거력이 있는 환자가 7년이 지난 후 트라보프로스트를 사용하고 나서 단순포진각막염이 재발한 증례에 대해 보고하고자 한다.

■ 접 수 일: 2011년 1월 3일 ■ 심사통과일: 2011년 3월 23일
■ 게재허가일: 2011년 6월 5일

■ 책 임 저 자: 최 상 경
서울시 강동구 일자산길 27
서울보훈병원 안과
Tel: 02-2225-1382, Fax: 02-2225-1485
E-mail: drskchoi@hanmail.net

증례보고

68세 여자 환자가 3일 전부터 우안에 충혈, 경도의 통증, 눈물 흘림이 발생하여 내원하였다. 7년 전 환자는 개방각 녹내장으로 양안에 0.5% betaxolol (Betoptic®, Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 하루 2회 점안하였으나 안압 조절이 불량하여 라타노프로스트(Xalatan®, Pfizer, New York, NY, USA)를 우안에 하루 1회 추가 점안하였다. 라타노프로스트를 점안한 지 1개월 후 환자는 우안 동통과 눈물 흘림을 주소로 내원하였다. 전안부 검사에서 중심 각막에 수지상 각막 상피 결손이 관찰되었다. 단순포진각막염으로 진단하고 라타노프로스트 사용을 중단하였으며, 1% trifluridine (TFT ophtiole®, Dr. Gerhard Mann Chem, Berlin, Germany)을 하루 5회 2주 동안 사용한 후 각막염은 치유되었다. 이후 환자는 염산 도르졸라미드-말레인산 티모롤(Cosopt®, MSD, Clermont, France)을 양안에 하루 2회씩 사용하였으며, 관절염으로 수년간 비스테로이드성 소염제를 복용하고 있는 것 이외에 특이 과거력은 없었다.

경과 관찰에서 환자는 초기 안압(양안 22 mmHg)에 비해 낮은 16-17 mmHg로 안압이 유지되고 있었으나 최근 시야 검사에서 양안 녹내장이 진행되는 소견을 보여 점안 횟수가 적은 0.004% 트라보프로스트(Travatan®, Alcon, Puurs, Belgium)를 단순포진각막염을 앓았던 과거력을 간과하고 양안에 하루 1회씩 추가 점안하기 시작하였고, 4주 후부터 갑자기 우안에 충혈, 경도의 통증, 눈물 흘림이 발생하였다. 세극등 검사에서 우안 각막의 이측 하방 주변부에

서 중앙부에 이르는 국소적 각막 미란이 관찰되었으나 전방 내 염증 세포는 관찰되지 않았다(Fig. 1). 단순한 안구건조증으로 진단하고 0.1% 히알루론산나트륨(히알루드롭®, 한미제약, 서울, 한국)을 하루 4회 점안하기 시작하였다. 2일 후 전안부 검사에서 각막 미란 부위에 수지상 상피 결손이 관찰되었다(Fig. 2). 임상적으로 우안 단순포진각막염으로 진단하고 트라보프로스트 점안을 중단하였다. 3% acyclovir 안연고(헤르페시드 안연고, GlaxoSmithKline, Middlesex, UK)를 하루 5회 사용하였으며 acyclovir 200 mg 경구제제(조비락스 정®, 동아제약, 서울, 한국)를 하루 5회 복용하였다. 10일 후 각막염은 치료되었으며, 이후 2주 동안 acyclovir 안연고와 경구제제를 서서히 줄여가면서 사용을 중지하였다. 환자는 기존에 사용하던 염산 도르졸라미드-말레인산티모롤과 추가로 0.15% 브리모니딘(Alphagan-P®, Allergan, Waco, TX, USA)을 양안에 하루 2회씩 사용하고 있으며, 6달간의 경과 관찰에서 단순포진각막염 재발 소견은 없었다.

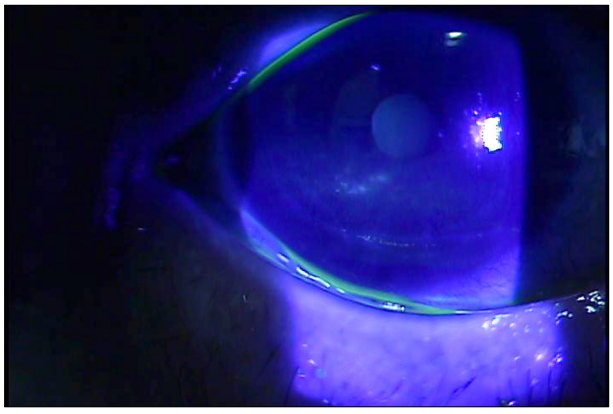

Figure 1. A 68-year-old female with focal epitheliopathy after using travoprost for 4 weeks (first visit).

고 찰

단순포진각막염은 재발이 흔하고 주로 단안에 발생하나 숙주의 면역이 떨어졌을 경우 양안성으로 나타나기도 한다.[1] 그 외 스트레스, 열, 자외선, 생리, 외상, 수술, 감염 등이 단순포진각막염의 재발과 관련이 있다고 알려져 있다.[9] 단순포진각막염이 재발하는 기전은 단순포진바이러스 1형이 3차 신경절에 잠복하고 있다가 3차 신경의 첫 번째 분지인 안분지를 통해 비교적 저온인 각막 표면에서 증식하게 된다.[1,4,5] 가토 연구에서 각막 병변이 없는 토끼에서 얻은 바이러스는 39도에서 최대 증식을 보이나 각막염 재발을 보이는 토끼의 각막에서 얻은 바이러스는 33도에서 최대 증식을 보이며, 인간에서도 재발성 단순포진각막염을 유발하는 바이러스는 비교적 저온에서 최대 증식하는 것으로 알려져 있다.[4,5] 즉 재발에 관련된 요소가 저온에서 주로 증식하는 단순포진바이러스의 아형을 자극하는 것으로 알려져 있다.[1,4,5,9]

그동안 단순포진각막염과 라타노프로스트 사이의 관련성을 소수의 기관에서 발표하였다.[2,3,7] 그 기전은 아직까지 명확하지 않으나 라타노프로스트에 의해 유도된 프로스타글란딘 $F_2\alpha$가 내인성 프로스타글란딘의 생성을 자극하여 단순포진각막염을 활성화시키는 경로에 영향을 주는 것으로 생각된다.[1-3,7] 이와 관련하여 Kaufman et al[4,6]은 가토 연구를 통해 라타노프로스트가 단순포진각막염의 재발을 증가시키고 병의 경과도 악화시킨다고 주장하였다. 그 기전으로는 라타노프로스트에 의해 생성된 프로스타글란딘 유도체가 이에 특별히 민감한 단순포진바이러스 아형을 자극하는 것이라고 주장했다.[4,6,7,11] 이는 스테로이드를 사용한 가토 연구에서 스테로이드가 숙주의 면역성을 약화시켜 각막염을 발생시킨다는 일반적인 생각과는 달리 스테로이드에 특별히 민감한 바이러스 아형이 있으며, 숙주의 면역과

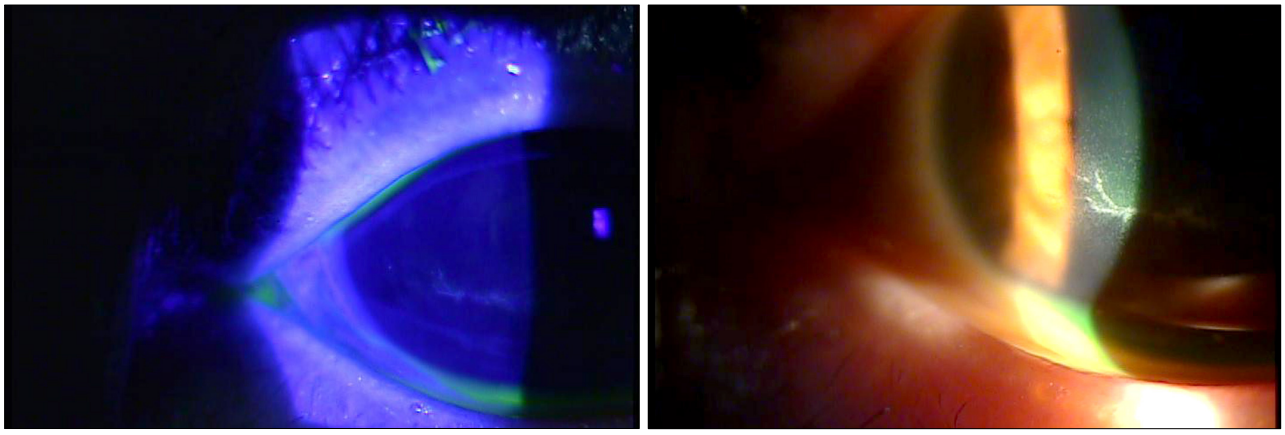

Figure 2. Dendritic keratitis in the same patient after using travoprost for 1 month (sencond visit).

무관하게 스테로이드가 그 아형을 활성화시켜 각막염을 유발한다는 연구와 관련이 있다.[11] 한편 2001년부터 사용된 비마토프로스트와 트라보프로스트에 의해 발생한 단순포진각막염도 같은 기전일 것으로 생각한다.[8-10]

Kroll and Schuman[9]은 10년 전 단순포진각막염을 앓았던 66세 여자 환자에서 비마토프로스트 사용 1개월 만에 재발한 단순포진각막염 1예를 보고하였다. Kim et al[7]은 라타노프로스트 사용 후 단순포진각막염이 발생한 3예를 보고하였다. 또한 Wand et al[2]은 기존에 단순포진각막염을 앓았던 환자에서 라타노프로스트 사용 후 각각 4주와 6주 후에 발생한 단순포진각막염 2예를 보고하였다. 한편 프로스타글란딘과 단순포진각막염 발생의 인과 관계를 보다 강하게 시사하는 증례도 있다. Wand et al[2]이 보고한 증례 중 라타노프로스트로 단순포진각막염이 유발된 1예에서 각막염 치료 후에 우연히 다시 라타노프로스트를 점안하였으며, 이후 3주 만에 단순포진각막염이 재발함을 경험하였다. Villegas et al[10]은 라타노프로스트에 의해 단순포진각막염이 재발한 남자 환자에서 단순포진각막염을 치료한 후 트라보프로스트를 사용하였고 단순포진각막염이 다시 재발했던 증례를 보고하였다. 본 증례는 라타노프로스트에 의해 우안에 발생한 단순포진각막염이 약제 중단 후 회복되었다가 7년이 지난 후 우연히 사용된 양안 트라보프로스트에 의해 우안에만 다시 단순포진각막염이 재발되었다는 데 의의가 있으며, 이는 Kim et al[7] 등의 증례에 비해서 프로스타글란딘과 단순포진각막염의 발생 및 재발과의 관련성을 더욱 강하게 시사한다고 할 수 있다. 향후 프로스타글란딘과 단순포진각막염의 관련 정도, 발생 시기 및 위험 인자 등을 명확히 하기 위해서는 이와 관련된 전향적 대규모 연구가 필요할 것으로 생각한다.

기존의 증례를 보면 프로스타글란딘 제제를 이미 단순포진각막염이 발생한 적이 있는 안구에 사용한 경우 점안 약 1개월 만에 단순포진각막염이 재발하였다.[7,9,10] 또한 프로스타글란딘 제제에 의해 발생 혹은 재발된 단순포진각막염은 치료에 반응이 좋아 점안 중단 후 수 일 내에 심각한 후유증 없이 항바이러스제로 치료되었다.[2,7,9,10] 결국 녹내장 환자에서 프로스타글란딘 제제의 사용을 고려할 때 단순포진각막염의 과거력에 대해서 반드시 확인해야 하며, 프로스타글란딘 제제를 사용하는 환자에서 단순포진각막염이 의심되는 병변이 발생할 경우 점안약을 변경하거나 중단하는 것을 고려해야 한다. 본 증례에서 라타노프로스트에 의해 발생된 단순포진각막염의 과거력이 있었음에도 불구하고 이에 대한 특별한 고민 없이 사용한 트라보프로스트가 단순포진각막염을 재발시킬 수 있음을 알 수 있었다.

물론 소수의 가토 연구와 증례 보고만으로는 프로스타글란딘과 단순포진각막염 사이의 직접적인 인과 관계를 명확히 증명하기는 어렵다. 대부분의 단순포진각막염 환자들이 고령이므로 면역력 저하에 의해 단순포진각막염이 우연히 발생했을 가능성이 있다. 또한 단순포진각막염의 발생이 프로스타글란딘 유도체 때문이 아니라 약제에 포함된 방부제(benzalkonium chloride)에 의한 영향일 수 있다는 주장도 있고,[4,5] 라타노프로스트가 단순포진바이러스의 재활성화와 관련이 없다는 주장도 있다.[12] 하지만 증례에 보고된 환자들이 대부분 특별한 과거력 없이 건강한 상태였으며,[2,7,9,10] 같은 양의 동일 방부제가 함유된 라타노프로스트와 유노프로스톤을 비교한 가토 실험에서 라타노프로스트를 사용한 군에서만 단순포진각막염이 통계적으로 유의하게 발생하였다.[4] 또한 라타노프로스트가 단순포진바이러스의 재활성화와 관련이 없다는 연구에서는 프로스타글란딘에 민감한 바이러스 아형 또는 저온에서 증식이 촉진되는 바이러스 아형 등에 대한 분류 없이 배양된 총 바이러스 양을 각막염의 재발 기준으로 판단했다는 한계가 있다.

결국 장기간 전신적 스테로이드 치료를 받은 고령의 환자는 기회 감염이 발생할 확률이 항상 존재하며 그런 환자에서 프로스타글란딘 제제를 사용하여 녹내장 치료를 고려할 때 단순포진각막염 발생을 염두에 두어야 한다. 또한 본 증례처럼 전신적으로 특별한 과거력 없이 건강한 환자라 하더라도 이전에 단순포진각막염을 앓은 경험이 있는 경우 프로스타글란딘 제제와 기전이 다른 약물의 사용을 우선 고려해야 하며, 부득이하게 단순포진각막염의 발생이 예상되는 환자에서 프로스타글란딘 제제를 사용해야 할 경우 최소 1-2개월은 환자의 각막 상태를 주의 깊게 경과 관찰할 필요가 있겠다.

참고문헌

1) Hong WS, Rhee SW. Clinical observations of herpes keratitis. J Korean Ophthalmol Soc 1977;18:129-33.
2) Wand M, Gilbert CM, Liesegang TJ. Latanoprost and herpes simplex keratitis. Am J Ophthalmol 1999;127:602-4.
3) Ekatomatis P. Herpes simplex dendritic keratitis after treatment with latanoprost for primary open angle glaucoma. Br J Ophthalmol 2001;85:1008-9.
4) Kaufman HE, Varnell ED, Toshida H, et al. Effects of topical unoprostone and latanoprost on acute and recurrent herpetic keratitis in the rabbit. Am J Ophthalmol 2001;131:643-6.
5) Camras CB. Latanoprost increases the severity and recurrence of herpetic keratitis in the rabbit; latanoprost and herpes simplex keratitis. Am J Ophthalmol 2000;129:271-2.
6) Kaufman HE, Varnell ED, Thompson HW. Latanoprost increases the severity and recurrence of herpetic keratitis in the rabbit. Am J Ophthalmol 1999;127:531-6.
7) Kim KE, Moon JI, Chung SK, Baek NH. 3 cases of latanoprost as-

sociated herpes simplex keratitis. J Korean Ophthalmol Soc 2002; 43:1081-5.
8) Kothari MT, Mehta BK, Asher NS, Kothari KJ. Recurrence of bilateral herpes simplex virus keratitis following bimatoprost use. Indian J Ophthalmol 2006;54:47-8.
9) Kroll DM, Schuman JS. Reactivation of herpes simplex virus keratitis after initiating bimatoprost treatment for glaucoma. Am J Ophthalmol 2002;133:401-3.
10) Villegas VM, Diaz L, Izquierdo NJ. Herpetic keratitis in a patient who used two different prostaglandin analogue ophthalmic solutions: a case report. P R Health Sci J 2008;27:348-9.
11) Kaufman HE, Varnell ED, Centifanto YM, Kissling GE. Effect of the herpes simplex virus genome on the response of infection to corticosteroids. Am J Ophthalmol 1985;100:114-8.
12) Gordon YJ, Yates KA, Mah FS, Romanowski EG. The effects of Xalatan on the recovery of ocular herpes simplex virus type 1 in the induced reactivation and spontaneous shedding rabbit models. J Ocul pharmacol Ther 2003;19:233-45.

=ABSTRACT=

Reactivation of Herpetic Keratitis in a Patient after Using Two Different Prostaglandin Analogues

Hyun Seung Yang, MD, Ho Gyun Park, MD, Sangkyung Choi, MD

Department of Ophthalmology, Seoul Veterans Hospital, Seoul, Korea

Purpose: To report a case of herpetic keratitis after administration of two different prostaglandin analogues.
Case summary: A 68-year-old female with a history of herpetic keratitis in her right eye after using latanoprost seven years previous presented with redness, mild ocular pain and tearing in the same eye. She had also been prescribed travoprost eye drops for both eyes for uncontrolled glaucoma one month earlier. The cornea in her right eye showed a dendritic epithelial defect with focal epithelial erosions. Travoprost treatment was discontinued, and the herpetic keratitis recovered completely in ten days with acyclovir ointment and oral agent. No further recurrence was observed in the following six months.
J Korean Ophthalmol Soc 2011;52(9):1119-1122

Key Words: Herpetic keratitis, Latanoprost, Prostaglandin analogue, Travoprost

Address reprint requests to **Sangkyung Choi, MD**
Department of Ophthalmology, Seoul Veterans Hospital
#27 Iljasan-gil, Gangdong-gu, Seoul 134-791, Korea
Tel: 82-2-2225-1382, Fax: 82-2-2225-1485, E-mail: drskchoi@hanmail.net