

보리코나졸 점안이 배양 양성 진균각막염 치료에 미치는 임상 효과의 분석

윤창호^{1,2} · 김미금^{1,2} · 위원량^{1,2}

서울대학교 의과대학 안과학교실¹, 서울대학교병원 의생명연구원 인공안구센터 안면역각막재생 연구실²

목적: 보리코나졸 점안이 배양 양성 진균각막염의 치료에 미치는 영향에 대해서 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2004년 10월부터 2010년 12월까지 서울대학교병원에서 배양검사양성 진균각막염으로 진단된 22명 22안의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 점안치료 방법에 따라 세 군으로 나누었고, 보리코나졸 단독 사용군(V, n=6), 보리코나졸과 엠포테리신B 병합 사용군(V+, n=10), 엠포테리신B 단독 사용군(A, n=6)으로 나누어 분석하였다.

결과: 세 군의 치료성공률은 차이가 없었다. 관해된 경우 V군에서 V+군보다 각막상피결손 회복기간이 짧았다. *Fusarium* spp. 감염과 전방축농은 점안치료 실패의 위험인자였다. 8안에서 상피결손 회복 후 평균 66일 동안 보리코나졸 유지요법을 시행했고 각막상피의 미란이나 결손 소견은 보이지 않았다.

결론: 보리코나졸 점안치료는 표준 치료에 비해 진균각막염 관해에서 각막 상피 결손의 회복이 빠르고 효과가 필적한 것으로 생각하나 *Fusarium* spp. 감염에 대해서는 다른 표준치료와 마찬가지로 효과가 떨어지며 수술적 치료가 필요한 가능성이 높다.

〈대한안과학회지 2012;53(8):1068-1075〉

진균각막염은 천천히 진행하고 초기 증상이 심하지 않아 늦게 발견되는 경우가 많고, 세균성각막염과 감별이 어렵다. 상품화된 항진균제는 종류가 적고, 대부분의 조제형 항진균제의 각막 침투력이 나쁘다.^{1,2} 게다가 진균은 세균과 달리 Descemet막을 침투하여 전방 및 안내염을 일으키는 빈도가 높아 약으로 조절되지 않을 경우 15-27%의 환자에서 수술적 치료가 필요하다.^{1,2} 최근, 항진균제의 발달로 각막침투력이 좋은 조제형 항진균안약제가 소개되면서 진균각막염의 치료에 진전이 생겼다. 이 중 보리코나졸은 새로운 세대의 azole 계열의 항진균제로 2000년대 초부터 사용되어 왔다.³ 보리코나졸의 가장 큰 장점은 각막내 투과력이 높다는 점이다.⁴⁻⁶ 안과 영역에서는 보리코나졸 점안제의 실험적 모델 투여 결과 및 임상치료 성적에 대한 증거가 보고 되고 있어서 그 유용성에 대한 증거가 축적되고 있다.^{2,7,8}

보리코나졸 점안제와 기존의 항진균제의 효과를 비교하

기 위해서는 무작위 전향적 비교 연구가 필요하나, 현재까지 보고된 바는 없다. 저자들은 보리코나졸의 유용성이 알려지기 시작한 초기에 보리코나졸 단독치료의 효과를 확인할 수 없었기 때문에 윤리적으로 무작위 전향적 비교 연구는 불가능하였다. 따라서 이미 기존에 알려진 표준 치료인 엠포테리신B 점안치료와 병합치료를 먼저 시작하여 유효성 및 독성을 후향적으로 분석하였고, 이후 보리코나졸 단독치료를 시행하게 되어 기존 표준 치료의 대체 가능성을 후향적으로 분석하고자 한다.

대상과 방법

Institutional Review Board 승인하에 2004년 10월부터 2010년 12월까지 서울대학교병원 내원 환자 중 진균각막염이 의심되는 환자에서 Seo et al⁹이 언급한 방법대로 배양검사를 시행하여 진균이 배양된 환자를 대상으로 하였다. 이 중 점안치료제로서 보리코나졸 또는 엠포테리신B만을 사용하여 치료받았고, 충분한 경과관찰 기간을 가진 22명 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 엠포테리신B 점안치료는 2004년 10월부터 시행한 환자가 포함되었고, 보리코나졸 점안치료는 2007년부터 시행한 환자가 포함되었다(Table 1). 다른 의료기관에서 치료를 받은 병력이 있더라도 자세한 병력을 알 수 있다면 분석에 포함시켰으나, 이전 치료의 병력이 불명확한 경우에는 분석에서 제외하였

■ 접수 일: 2011년 12월 5일 ■ 심사통과일: 2012년 3월 12일
■ 게재허가일: 2012년 6월 30일

■ 책임저자: 김 미 금

서울특별시 종로구 대학로 101
서울대학교병원 안과
Tel: 02-2072-2665, Fax: 02-741-3187
E-mail: kmk9@snu.ac.kr

* 이 논문의 요지는 2011년 대한안과학회 제105회 학술대회에서 구연으로 발표되었음.

Table 1. Distribution of therapy, infection organism and time

	V*	V+†	A‡
2004			<i>Aspergillus</i> (1)
2005			<i>Aspergillus</i> (2)
2006			<i>Fusarium</i> (1)
2007	<i>Candida</i> (1)	<i>Acremonium</i> (1) <i>Aspergillus</i> (1) <i>Candida</i> (1) <i>Fusarium</i> (1) <i>Aspergillus</i> (1)	
2008		<i>Candida</i> (2) <i>Fusarium</i> + <i>Acremonium</i> (1) <i>Fusarium</i> (1)	<i>Candida</i> (1)
2009	<i>Candida</i> (2)	<i>Fusarium</i> (1)	<i>Candida</i> (1)
2010	<i>Aspergillus</i> (1) <i>Candida</i> (1) <i>Fusarium</i> (1)	<i>Fusarium</i> (1)	

*Topical voriconazole monotherapy group; †Topical voriconazole and amphotericin B combined therapy group; ‡Amphotericin B monotherapy group.

다. 초진 시부터 진균 안내염이 발생했던 경우와 공막에만 진균이 침윤한 경우는 제외하였다.

치료에 반응이 있는 경우를 상피결손 혹은 침윤이 호전 되는 경우, 전방축농이 감소한 경우로 정의하였고, 치료시작일부터 반응일까지를 치료반응시점으로 정의하였다. 전체 각막면적 중 상피결손 면적의 비율은 세균등현미경의 40배에서 촬영한 사진(Nikon camera, Japan)에 Image J (Wayne Rasband National Institutes of Health, USA, Ver 1.45s)를 사용하여 측정된 상피결손의 면적/전체 각막면적의 백분율로 정의하였다(Fig. 1). 치료성공은 수술적 치료 없이 각막상피결손의 회복에 성공할 경우로 정의하였다. 증상발생 시점은 진균각막염을 의심할 수 있는 통증, 시력저하, 각막충혈 등 환자가 초진 시 호소했던 증상발생의 시점으로 정의하였다. 시력 호전이 있는 경우는 Snellen 시력표에서 두 줄 이상의 시력 호전이 있거나 안전수지 이하의 시력에서 0.1 이상의 시력을 보이는 경우로 정의하였다.

환자군을 점안치료 방법에 따라 세 군으로 나누어 분석하였고, 치료 기간 중 효과를 나타낼 수 있는 충분한 기간 동안 점안 치료제를 투여하였을 경우 해당 군으로 분류하여 보리코나졸 점안제를 단독 사용한 군(V; n=6)과 보리코나졸 점안제와 엠포테리신B를 동시에 사용한 군(V+; n=10), 엠포테리신B를 단독 사용한 군(A; n=6)으로 나누었다. 나이, 성별, 당뇨병의 유무, 배양균주 중 *Fusarium* spp.의 분률, 증상발생시점, 상피결손크기, 전방축농 발생 여부, 치료시작시점, 치료반응시점, 상피결손의 회복, 진균각막염 이환 전후의 시력, 수술적 치료 등을 분석하였다.

22명의 환자에서 초기 치료로 1-5% 보리코나졸과 0.15-0.5% 엠포테리신B를 단독 혹은 중복하여 사용하였

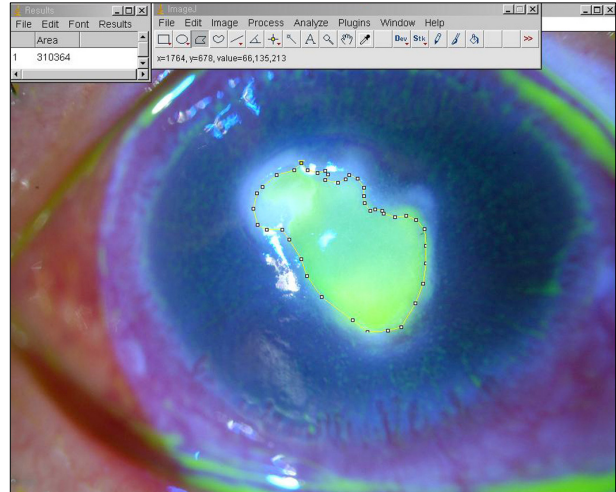


Figure 1. Area measured by Image J software. Using the anterior segment photograph, the area was measured by marking the margin. We calculate the ratio of the epithelial defect area to the entire corneal area.

다. 엠포테리신B는 5% 포도당용액에 희석하였으며 보리코나졸은 생리식염수 또는 BSS® (Balanced Salt Solution: BSS, Alcon, USA)에 희석하여 사용하였다. 처음에는 약제를 1-2시간마다 점안하면서 치료 반응에 따라 횟수를 줄여나갔으며 환자의 증상 및 치료자의 판단에 따라, 스테로이드 점안제 추가 점안 또는 전신 이트라코나졸을 추가 복용하였다. 치료적 각막이식을 시행한 경우에는 항진균제와 더불어 점안 스테로이드 및 전신 스테로이드를 복용하였고, 전신 스테로이드는 이식 후 염증 급성기가 관해되는 대로 중지하였다.

통계분석은 SPSS software (SPSS 18.0, Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 각 군 간 치료 위험 요소에 차이가 있는지를 분석하였고, 치료 후 임상 성적에 대해 분석하였다. 비모수검정을 시행하여, 연속 변수에 관해서는 Mann-Whitney *U* Test, 비연속 변수에 관하여는 Fisher's exact test를 사용하였다. 다변량 변수의 관계에 대해서는 Simple linear regression을 사용하였다. *p* 값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

전체적으로 동정된 원인 균주를 살펴보면(Table 2) *Candida* spp.가 9안으로 가장 많았고 *Aspergillus* spp.가 6안, *Fusarium* spp.가 5안, *Acremonium* spp.가 1안, *Fusarium* spp.와 *Acremonium* spp.가 동반 감염된 경우가 1안이었다. 세균과 동반 감염된 경우는 8안이었다. *Fusarium* spp.은 대부분의 항진균제에 대한 최소억제 농도가 가장 높고 감염 시 임

Table 2. Distribution of infection organisms in the 3 groups

	<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Acremonium</i>	<i>Fusarium</i> + <i>Acremonium</i>	Total
V*	4	1	1	0	0	6
V+†	3	2	3	1	1	10
A‡	2	3	1	0	0	6
Total	9	6	5	1	1	22

*Topical voriconazole monotherapy group; †Topical voriconazole and amphotericin B combined therapy group; ‡Amphotericin B monotherapy group.

Table 3. Comparison of patient characteristics and treatment outcome between the treatment groups

Compare group	V* : V+†	V : A‡	V+ : A
<i>Fusarium</i> § distribution (<i>p</i>)	0.346	1	0.346
Age (<i>p</i> [§])	0.447	0.936	0.277
DM (<i>p</i>)	1	1	1
Previous PKP (<i>p</i>)	1	1	1
Hypopyon (<i>p</i>)	1	1	1
Epithelial defect healing (<i>p</i>)	0.604	1	1
From onset to treatment start (<i>p</i> [§])	0.786	0.521	0.871
Initial epithelial defect proportion (<i>p</i> [§])	0.329	0.522	0.233
From treatment to epithelial defect healing (<i>p</i> [§])	0.017	0.539	0.079
Increased visual acuity (<i>p</i>)	0.036	1	0.008

DM = diabetes mellitus; PKP = penetrating keratoplasty.

*Topical voriconazole monotherapy group; †Topical voriconazole and amphotericin B combined therapy group; ‡Amphotericin B monotherapy group; §*Fusarium* and *Acremonium* co-infection regard as *Fusarium* group; ||Fisher's exact test; #Mann-Whitney *U* test.

Table 4. Demographics of the 3 groups

	V* (n = 6)	V+† (n = 10)	A‡ (n = 6)
Age (yr)	54 ± 23	62 ± 19	58 ± 12
Sex (M:F)	1	0.67	2
DM (%)	1 (17)	3 (30)	1 (17)
Scratched by a branch (%)	1 (17)	0 (0)	2 (33)
Previously PKP (%)	3 (50)	4 (40)	2 (33)
Post cataract surgery (%)	0 (0)	2 (20)	0 (0)

Values are presented as mean ± SD or number (%).

*Topical voriconazole monotherapy group; †Topical voriconazole and amphotericin B combined therapy group; ‡Amphotericin B monotherapy group.

상예후도 가장 나쁘다. 이에 *Fusarium* spp.과 *Acremonium* spp.이 동반 감염된 경우를 *Fusarium* spp.군으로 분류하였고, *Fusarium* spp.의 분포가 각 치료군에서 차이가 있는지를 검증하였을 때, 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 2, 3).

다음으로 V, V+, A군 간의 위험 요소의 분포의 차이를 분석하였다. 전체 환자 22명 22안 중, 남자가 11명, 여자가 11명이었다. 증상 발현 당시 나이는 평균 59세(17-82세)였고, 치료군 간에 평균 나이는 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 3, 4). 기저질환으로는 각막이식술을 시행했던 경우가 9안, 당뇨의 기저질환이 있는 경우가 5안, 화초나 나뭇가지에 찔린 경우가 3안, 백내장 수술 후 발생한 경우가 2안이었고, 이 중 국소 면역억제의 가능성이 높은 각막 이식과 당뇨를 각각 치료군별로 분포를 보았을 때 유의한

차이는 없었다 (Table 3, 4). 그 외에 외상에 의한 경우가 2안, 연성 콘택트렌즈를 착용한 경우가 1안 있었으나 그 수가 적어 통계적인 비교는 시행하지 못했다.

각 군 간 증상발생시점부터 항진균제 치료까지의 기간은 V군 12.2 ± 12.6일, V+군 14.6 ± 14.0일, A군 17.5 ± 15.6일로 통계적인 유의성은 없었다. 전체 각막 면적에 대한 상피 결손의 넓이의 비율은 V군 16.7 ± 14.6%, V+군 23.4 ± 14.2%, A군 13.3 ± 15.9%였고, 전방축농이 동반된 경우는 V군 33%, V+군 40%, A군 33%였고 통계적인 유의성은 없었다 (Table 3, 5).

본 연구에서 가장 관심 있는 각 군 간 치료 효과 지표의 차이를 살펴보았다. 치료 성공률, 치료시점부터 각막상피결손의 회복기간, 진균각막염 이환 전과 치료 후 가장 좋은 시점의 시력, 수술적 치료의 위험성을 알아보았다. 점안치

Table 5. Patient characteristics and treatment outcome between the treatment groups

	V* (n = 6)	V+† (n = 10)	A‡ (n = 6)
From onset to treatment start (day)	12.2 ± 12.6	14.6 ± 14.0	17.5 ± 15.6
Initial epithelial defect proportion (%)	16.7 ± 14.6	23.4 ± 14.2	13.3 ± 15.9
Hypopyon (%)	2 (33)	4 (40)	2 (33)
Epithelial defect healing (%)	4 (67)	8 (80)	5 (83)
From treatment to epithelial defect healing (day)	19 ± 10.61	87 ± 53.5	43 ± 50.7
Increased visual acuity (%)	3 (50)	0 (0)	4 (66.7)

Values are presented as mean ± SD or number (%).

*Topical voriconazole monotherapy group; †Topical voriconazole and amphotericin B combined therapy group; ‡Amphotericin B monotherapy group.

Table 6. Relative risk factors for treatment failure in fungal keratitis

	Regression group (n = 17) (%)	Therapeutic surgery group (n = 5) (%)	p
<i>Fusarium</i> spp.*	2 (11.8)	4 (80)	0.009†
Hypophyon	3 (17.6)	5 (100)	0.002‡
Combined bacterial infection	5 (29.4)	3 (60)	0.309‡
DM	5 (29.4)	0 (0)	0.290‡
Epithelial defect / whole corneal area proportion (%)	18.48 ± 13.35	19.91 ± 20.73	0.845‡

Values are presented as number (%) or mean ± SD.

DM = diabetes mellitus.

**Fusarium* and *Acremonium* co-infection regard as *Fusarium* group; †Fisher's exact test; ‡Mann-Whitney U test.

료가 실패하는 경우 즉, 치료적 수술의 위험인자를 분석해 보면, *Fusarium* spp.감염($p=0.009$, Fisher's exact test), 전방축농($p=0.002$, Fisher's exact test)이 관계가 있었고 세균 동반감염($p=0.309$, Fisher's exact test), 당뇨유무($p=0.290$, Fisher's exact test), 상피결손의 비율($p=0.845$, Mann-Whitney U Test)은 관련이 없었다(Table 6). 한편 *Fusarium* spp.감염과 전방축농은 연관이 있었다($p=0.011$, Fisher's exact test). 각 군 간 점안치료가 실패하여 수술적 치료를 필요로 하는 경우의 차이는 통계적으로 유의하지 않았고, 상피결손 회복률에도 차이가 없었으나 상피결손이 회복된 경우 치료부터 회복까지의 기간은 V군이 V+군보다 통계적으로 짧았다($p=0.017$, Mann-Whitney U Test). 진균과 세균 동반 감염군과 진균 단독 감염군을 비교할 때 상피결손의 비율($p=1.0$, Mann-Whitney U Test), 상피결손 회복이 된 경우 치료시작 후 회복까지의 기간($p=0.399$, Mann-Whitney U Test)은 차이가 없었다. 항생제 점안은 초기에는 2.0–3.1%의 반코마이신 점안제와 퀴놀론계 항생제를 사용하였으며 동정결과에 따라 감수성이 있는 항생제를 점안투여 하였고, 치료방법의 각 군별 차이는 없었다. V+군 3안에서 스테로이드를 복용하였으며 *Acremonium* spp.감염 1안, *Fusarium* spp.과 *Acremonium* spp. 동반감염 1안, *Fusarium* spp.감염 1안이 있었으며 이 중 *Fusarium* spp.감염 1안에서는 동시에 스테로이드 점안제를 사용하였다. 3안 모두에서 점안 항진균제로 관해되었

으며 각막상피결손의 회복기간도 점안하지 않은 군과 차이는 없었다($p=0.257$, Mann-Whitney U Test). 증상 발생으로부터 치료 반응 시점까지의 기간은 점안치료 방법과는 관련이 없었다(Table 3, 5). 치료적 수술을 받지 않은 경우 치료 시작부터 상피결손의 회복에까지 걸리는 시간은 상피결손의 비율과 관련이 없었다(회귀계수 0.989, $p=0.353$, Simple linear regression). 각 군의 치료 성공 및 실패한 모든 환자를 대상으로 할 때 V군과 A군이 V+군보다 시력 호전이 되는 확률이 통계적으로 높았다(Table 3, 5). 시력 호전된 환자를 분석해보면 V군에서 시력 호전된 3안 중 2안은 치료적 각막이식을, 1안은 치료 후 수정체초음파유화술 및 인공수정체 후방삽입술을 시행하였고, A군에서 시력 호전된 4안 중 2안에서 계획된 각막이식을 시행하였다. 동정된 군주 중 *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp.는 세 군 모두에서 감염된 군주였다. *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp.은 그 수가 적어 각 군 간 통계적인 비교는 하지 못했다. *Candida* spp.이 동정된 9안에서 모두 점안치료제로 관해되었으며 V+군에서 상피결손이 호전되는 기간(141 ± 61)이 V군(19 ± 11)보다 통계적으로 길었다($p=0.034$, Mann-Whitney U Test).

관해 후 상피결손 회복 후 8안에서 재발 방지를 위해 평균 66일(14–174일) 동안 보리코나졸 점안을 시행하였다. *Fusarium* spp.이 동정된 경우에는 두 시간 간격으로 유지하였고, 그 이외의 군에서는 두 시간 간격에서 일일 4회가

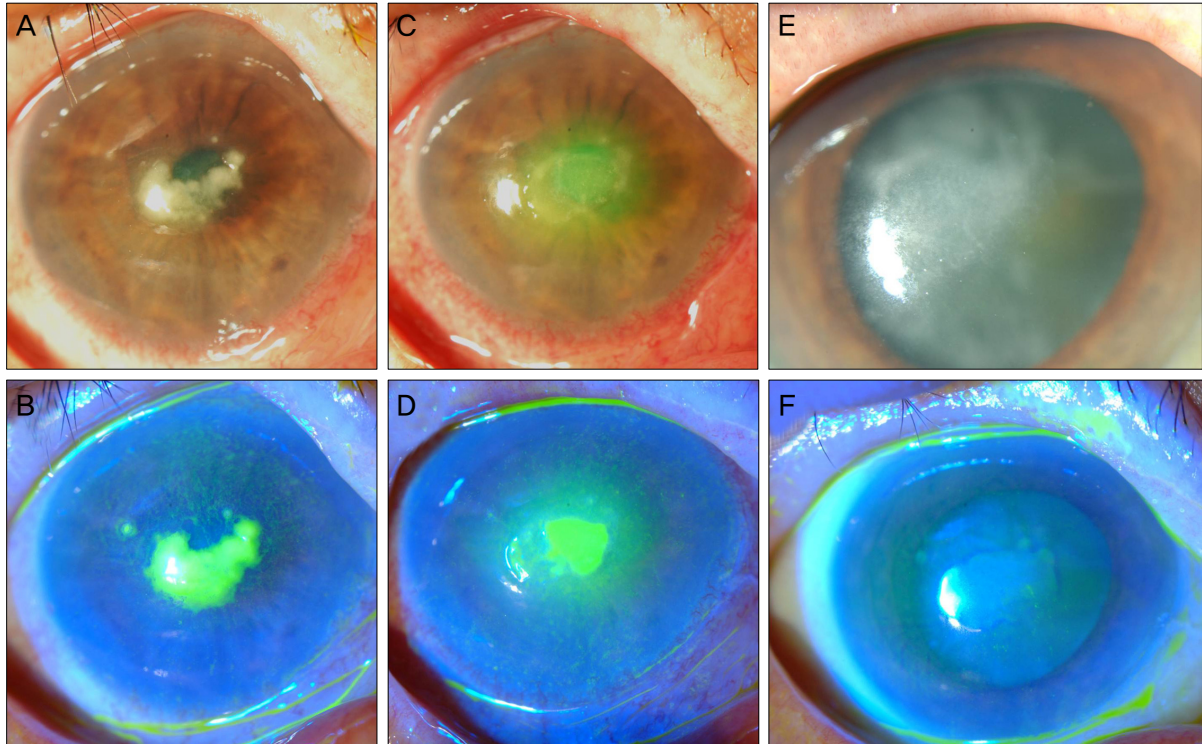


Figure 2. (A, B) Fungal keratitis resulting from *Candida* spp. (C, D) After 5 days of 1% voriconazole every 1 hr monotherapy. Corneal inflammation and epithelial defects decreased. (E, F) After 30 days of 1% voriconazole every 1 hr monotherapy, the infection regressed.

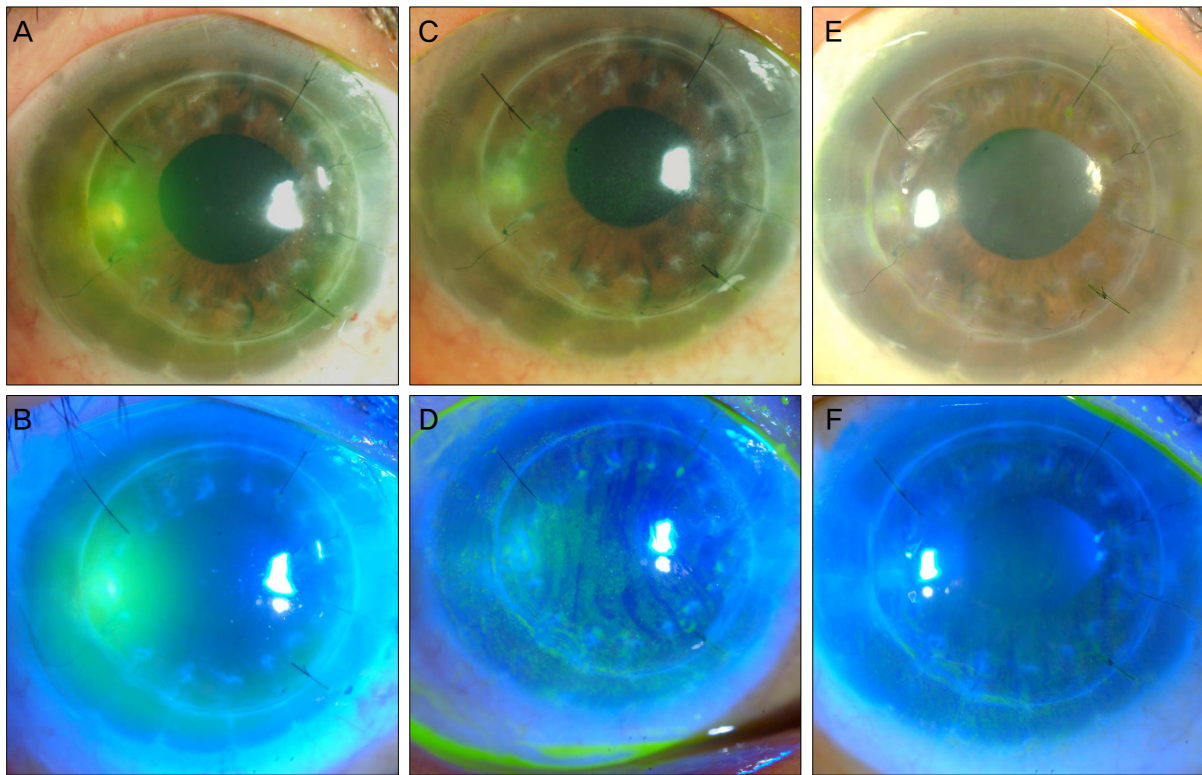


Figure 3. (A, B) Fungal keratitis resulting from *Candida* spp. and *S. pneumonia* (C, D) After 24 days of 1% voriconazole every 1 h monotherapy, the infection regressed. (E, F) After 2 weeks of 1% voriconazole after regression. There was no toxicity of the corneal epithelium.

지 점진적으로 감소하여 유지한 결과 모든 안에서 각막 상피의 미란이나 결손 등은 관찰되지 않았다(Fig. 2, 3).

고 찰

현재 진균각막염에 사용되고 있는 약물을 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 하나는 Polyene 계열이며 다른 하나는 Azole 계열이다. Polyene 계열은 엠포테리신B와 나타마이신이 있고, 엠포테리신B의 경우 다양한 제제로 사용 가능하며 현재 가장 많이 사용되고 있다. 다만 망막독성이 있으며 각막 상피 회복을 지연시킨다고 알려졌다.^{3,10,11} 나타마이신은 FDA에서 유일하게 항진균제 중 점안제로 허가가 난 제품으로 효과는 좋으나 각막 침투력이 효과적이지 않아 진균각막염 치료에 제한적이다.¹² Azole 계열은 플루코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸 등이 있다. 플루코나졸, 이트라코나졸은 저항성 균주가 많고 각막침투에 한계가 있어 제한적으로 사용되고 있다.² 보리코나졸은 플루코나졸에서 유도된 새로운 세대의 azole 계열 항진균제로 각막침투력이 좋으며 다양한 제제로 사용될 수 있다. 엠포테리신B는 *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Fusarium* spp. 모두에 감수성이 높은 것으로 알려졌고, 보리코나졸의 경우 *Aspergillus* spp.와 *Candida* spp. 등 대부분의 균에는 감수성이 높으나, *Fusarium*에는 높은 90% 억제최소농도(MIC90)를 보인다고 알려졌다.^{2,13} 그러나 같은 azole 계열인 이트라코나졸, 케토코나졸, 플루코나졸보다는 훨씬 *Fusarium* spp.에 높은 감수성을 보였고, *Fusarium* spp.에 대해 엠포테리신B와 비교하여 필적한 최소억제농도를 보고한 논문도 있다.³

본 연구에서는 6안에서 보리코나졸 점안제 단독치료를 시행하였고 *Candida* spp.감염 4안에 대해서는 모두 관해되었으나 *Aspergillus* spp.감염 1안과 *Fusarium* spp.감염 1안에서는 관해에 실패하였다. *Aspergillus* spp.감염에서 엠포테리신B와 보리코나졸을 병용 점안한 2안과 엠포테리신B를 단독 점안한 3안에서는 관해가 이루어졌는데 *Aspergillus* spp.감염에서 보리코나졸 단독투여의 효과에 대해서는 더 많은 증례가 필요하리라 생각한다. *Fusarium* spp.감염은 어떤 경우의 치료에서도 좋은 결과를 얻지 못하였는데 감염이 있었던 총 6안 중 4안에서 수술적 치료가 필요하였고 *Fusarium* spp.감염과 수술적 치료와의 관계는 통계적으로 유의하였다. *Fusarium* spp.의 감염과 전방축농, 전방축농과 치료적 수술은 통계적으로 유의한 관계를 보여주었는데, 교란변수를 제거하여 위험도를 산출하기에는 총 대상안이 작아 분석하지는 못하였으나 *Fusarium* spp.감염과 전방축농이 있는 경우 치료적 수술을 고려해야 하는 경우가 많으리라 생각한다.

Fusarium spp.은 다른 진균에 비하여 항진균제에 대한 내성이 강하고 다른 진균에 비하여 항진균제에 대한 MIC90도 가장 높다.³ 질환이 없는 각막에 대하여 1%의 보리코나졸을 2시간마다 점안할 경우 방수내 농도가 *Fusarium* spp.의 MIC보다 높게 측정된 결과로 볼 때 보리코나졸 점안이 *Fusarium* spp. 감염에서 효과적일 것으로 생각하나 실제 임상결과에서는 그렇지 못하다.⁶ 이는 Hariprasad et al²이 언급했듯이 *in vitro*에서 효과적인 결과가 나왔더라도 *in vivo*에서 효과적이지 않을 수 있으며 감염된 각막에서 보리코나졸의 침투력이나 균에 대한 효과가 저하될 수 있기 때문이라 추측되며 Marangon et al³은 *Fusarium* spp.감염 각막염에서 치료를 위해서는 조직 내의 보리코나졸의 농도가 MIC의 2-4배가 필요하다고 보고하였다.

In vitro 실험 결과 보리코나졸은 사람의 각막내피세포에 대하여 독성이 적은 것으로 알려졌다.^{1,14} 현재 보리코나졸의 상피세포에 미치는 영향에 관한 보고는 없으나 본 저자들의 환자에서 관해 후 보리코나졸 점안을 유지한 군에서 각막상피의 미란이나 결손은 보이지 않았다. 한편 진균각막염에 현재 일차약제로 사용되는 엠포테리신B는 각막내피세포에 대하여 독성이 있고 상피결손의 회복도 저해한다.^{11,15} 한편 엠포테리신B 점안제의 경우 pH가 5-6이며, 각막상피 독성이 높고 침적의 문제로 BSS[®]에 희석하여 조제가 어려운 단점이 있으나, 보리코나졸 점안제는 pH가 6.02-7.0 정도이며 BSS[®]에도 녹여 조제가 가능한 점도 상피독성에 미치는 영향이 적을 것으로 생각한다.^{16,17} 본 연구에서 V+군이 V군보다 상피결손의 회복기간이 길었다. V+군에서 *Fusarium* spp.감염이 많았으나 점안치료제로 관해진 경우에 한하여 분석한 것이기 때문에 V+군에는 *Fusarium* spp.감염 2안만 포함되었고, *Fusarium* spp.감염 2안의 상피결손 회복기간은 38일, 63일로 V+군의 평균보다 낮았다. 따라서 이 결과는 엠포테리신B의 각막상피독성 때문으로 생각한다. V군과 A군에서 상피결손 회복기간은 V군에서 평균 19일, A군에서 평균 43일로 차이가 있으나 통계적으로 유의하지 않았는데, 더 많은 수의 분석이 필요할 것으로 생각한다.

현재 진균각막염이 심할 경우 전방내 주입술을 시행하는데 주로 엠포테리신B가 사용되어 왔으나 세포독성으로 사용의 한계가 있었다. 본 연구에서는 다루어지지 않았으나 보리코나졸을 전방내 주입에 대한 보고가 있어왔고 앞으로의 치료에도 고려해야 할 것으로 생각한다.^{18,19} *In vitro* 실험에서 보리코나졸은 정진균제로 엠포테리신B는 살진균제로 분류된다.²⁰ 따라서 관해 후에도 보리코나졸 점안 유지요법이 필요하다. 보리코나졸은 각막내피세포에 독성이 적은 것으로 알려졌고, 저자의 주관적 임상경험 및 본 연구

증례 수가 적지만 유지요법 기간 동안 상피세포의 결손이나 미란을 발생하지 않은 점으로 보아 유지요법기간 사용할 경우 각막상피 독성은 많이 우려되지 않을 것으로 생각한다.

V+군은 V군이나 A군보다 시력호전 확률이 낮았는데, 통계적으로 각 군에서 위험인자 개별적인 분석이나 관해 후 계획적 백내장 수술 또는 계획적 각막이식술을 한 경우에 대한 분포는 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나 V+군에서 수술 후 계획적 백내장 수술은 한 경우는 없었고, 계획적 각막이식술을 한 경우도 1안에 불가하여 V+군이 계획적 백내장 수술을 1안 시행한 V군이나 계획적 각막이식술을 2안 시행한 A군보다 치료 후 시력이 좋지 않은 결과에 영향을 미친 것으로 생각한다. 한편 3차 병원의 특성상 기저질환이 있어 감염 전부터 교정할 수 있는 최대 시력에 한계가 있는 대상이 많았는데, 후향적인 연구의 한계로 감염 전의 시력에 대한 자료가 없어 분석하지는 못하였다. 계획된 백내장 수술이나 계획된 각막이식술을 하지 않은 경우만으로 각군을 비교해볼 경우 시력호전 확률은 통계적으로 유의하지 않았다. 이런 이유로 각군의 치료 전후의 시력호전을 치료의 지표로 보기에는 한계가 있다.

국내에서는 보리코나졸을 1차 치료로 사용할 경우 비급여이기 때문에 의료비용이 매우 높아, 1차 치료로 보리코나졸 점안치료를 선택하기 어려운 단점이 있다. 이를 극복하기 위해서는, 보리코나졸의 단독 점안 치료가 기존의 표준 치료인 엠포테리신B 점안 치료보다 우월하거나 최소한 동등한 치료 효과를 보이는지에 대한 증거가 필요하고, 각막상피 독성이 적다는 생체 근거가 필요하다. 국내에서 보리코나졸 점안이 진균각막염 치료에 미치는 임상 효과에 대한 보고는 현재까지는 그 적용 대상 수가 적고, 배양검사에서 확진되지 않은 경우도 있어, 본 연구 결과는 기존의 보리코나졸 점안치료의 유용성을 지지하고, 단독 치료로서의 대체가능성을 확인하는 데 의의를 두고자 한다. 본 연구의 결과로 볼 때 진균각막염에서 보리코나졸은 효과적인 항진균제 점안제로서 기존의 엠포테리신B 치료에 필적한 것으로 생각한다. 그러나 개별적 군주에 대한 증례가 적어 각각의 분석에의 한계가 있었으며, 경과관찰 기간의 차이가 있어 교란변수로 작용했을 수 있고, 표준적 치료가 확립되지 않은 상태에서 치료한 환자를 대상으로 한 후향적 연구라는 한계가 있다. 따라서 보리코나졸의 단독치료의 정확한 임상적인 효과에 대해서는 더 많은 케이스를 포함한 전향적 환자 대조군 연구를 통한 통계적인 분석이 필요할 것으로 생각한다. 한편 *Fusarium* spp. 등 내성이 강한 균주는 다른 항진균제의 중복 사용 등의 치료에도 불구하고 반응이 없고 각막염이 악화될 경우 빠른 치료적 수술을 고려해

야 하리라 생각한다.

참고문헌

- 1) Kernt M, Kampik A. Intracameral voriconazole: in vitro safety for human ocular cells. *Toxicology* 2009;258:84-93.
- 2) Hariprasad SM, Mieler WF, Lin TK, et al. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. *Br J Ophthalmol* 2008;92:871-8.
- 3) Marangon FB, Miller D, Giacony JA, Alfonso EC. In vitro investigation of voriconazole susceptibility for keratitis and endophthalmitis fungal pathogens. *Am J Ophthalmol* 2004;137:820-5.
- 4) 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.
- 5) Lau D, Fedinands M, Leung L, et al. Penetration of voriconazole, 1%, eyedrops into human aqueous humor: a prospective open-label study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:343-6.
- 6) Vemulakonda GA, Hariprasad SM, Mieler WF, et al. Aqueous and vitreous concentrations following topical administration of 1% voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol* 2008;126:18-22.
- 7) Kim KH, Kim MJ, Tchah H. Management of fungal ocular infection with topical and intracameral voriconazole. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1054-60.
- 8) Lee SJ, Lee JJ, Kim SD. Topical and oral voriconazole in the treatment of fungal keratitis. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:46-8.
- 9) Seo JH, Wee WR, Lee JH, Kim MK. Risk factors affecting efficacy of intracameral amphotericin injection in deep keratomycosis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:1201-11.
- 10) Baldinger J, Doft BH, Burns SA, Johnson B. Retinal toxicity of amphotericin B in vitrectomised versus non-vitrectomised eyes. *Br J Ophthalmol* 1986;70:657-61.
- 11) Lin CP, Boehnke M. Effect of fortified antibiotic solutions on corneal epithelial wound healing. *Cornea* 2000;19:204-6.
- 12) O'Day DM, Head WS, Robinson RD, Clanton JA. Corneal penetration of topical amphotericin B and natamycin. *Curr Eye Res* 1986;5:877-82.
- 13) Al-Badriyeh D, Neoh CF, Stewart K, Kong DC. Clinical utility of voriconazole eye drops in ophthalmic fungal keratitis. *Clin Ophthalmol* 2010;4:391-405.
- 14) Han SB, Shin YJ, Hyon JY, Wee WR. Cytotoxicity of voriconazole on cultured human corneal endothelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4519-23.
- 15) Chang CH, Lin CP, Wang HZ. Cytotoxicity of intracameral injection drugs to corneal endothelium as evaluated by corneal endothelial cell culture. *Cornea* 1995;14:71-6.
- 16) Dupuis A, Tournier N, Le Moal G, Venisse N. Preparation and stability of voriconazole eye drop solution. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:798-9.
- 17) Al-Badriyeh D, Li J, Stewart K, et al. Stability of extemporaneously prepared voriconazole ophthalmic solution. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:1478-83.
- 18) Gupta S, Shrivastava RM, Tandon R, et al. Role of voriconazole in combined acanthamoeba and fungal corneal ulcer. *Cont Lens Anterior Eye* 2011;34:287-9.
- 19) Shen YC, Wang CY, Tsai HY, Lee HN. Intracameral voriconazole injection in the treatment of fungal endophthalmitis resulting from

keratitis. Am J Ophthalmol 2010;149:916-21.

20) Szabo Z, Borbely A, Kardos G, et al. In vitro efficacy of amphotericin B, 5-fluorocytosine, fluconazole, voriconazole and pos-

aconazole against *Candida dubliniensis* isolates using time-k2ill methodology. Mycoses 2010;53:196-9.

=ABSTRACT=

Clinical Efficacy of Topical Voriconazole as Treatment in Culture-Positive Fungal Keratitis

Chang Ho Yoon, MD^{1,2}, Mee Kum Kim, MD, PhD^{1,2}, Wong Ryang Wee, MD, PhD^{1,2}

*Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine¹, Seoul, Korea
Laboratory of Corneal Regenerative Medicine and Ocular Immunology, Seoul Artificial Eye Center,
Seoul National University Hospital Biomedical Research Institute², Seoul, Korea*

Purpose: To evaluate the efficacy of topical voriconazole in treatment of culture-positive fungal keratitis.

Methods: Twenty-two cases of culture-positive fungal keratitis treated with topical anti-fungal drugs from October 2004 to December 2010 were evaluated and medical records were reviewed. Patients were divided into 3 groups according to the method of topical antifungal treatment; the first group (V, n = 6) received voriconazole monotherapy, the second group (V+, n = 10) received topical voriconazole and amphotericin B combined therapy, and the third group (A, n = 6) received amphotericin B monotherapy.

Results: The treatment success rate between the 3 groups was not significantly different. The epithelial defect healing time of group V was shorter than group V+. Treatment failure risk factors included *Fusarium* spp. infection and the presence of hypopyon. Eight eyes received topical voriconazole maintenance therapy for 66 days and there were no corneal erosions or epithelial defects.

Conclusions: In fungal keratitis, topical voriconazole is as effective as other standard treatments and provides a faster healing time in the corneal epithelium than other standard treatments. However, voriconazole should be used with caution and therapeutic surgery should be considered in *Fusarium* spp. infections.

J Korean Ophthalmol Soc 2012;53(8):1068-1075

Key Words: Amphotericin B, Fungal keratitis, Voriconazole

Address reprint requests to **Mee Kum Kim, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Seoul National University Hospital
#101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 82-2-2072-2665, Fax: 82-2-741-3187, E-mail: kmk9@snu.ac.kr