

= 증례보고 =

이식편대숙주질환 환자에서 치료용콘택트렌즈 착용 후 발생한 하프니아 알베이에 의한 각막염 1예

박상욱 · 이승준 · 이승찬

강원대학교 의학전문대학원 안과학교실

목적: 이식편대숙주질환 환자에서 생긴 *Hafnia alvei*에 의한 각막궤양의 사례를 보고하고자 한다.

증례요약: 급성림프구성백혈병으로 골수이식을 받은 이후 발생한 이식편대숙주반응으로 인해 심한 안구건조증과 실모양체각막염으로 실모양체를 제거한 후 치료용콘택트렌즈를 착용하고 예방적으로 moxifloxacin을 점안하던 환자가 개인적인 사정으로 항생제를 7일간 점안하지 못하였다. 이후 각막 주변부 11시 방향에 상피결손과 기질침윤을 동반한 각막궤양이 발생하여, 콘택트렌즈 및 각막찰과물의 군배양 및 균동정검사를 시행하였다. 군배양검사에서 *Hafnia alvei*가 배양되었고 위장관을 비롯한 다른 전신상태에서는 특별한 이상 소견은 보이지 않았다. 항생제감수성검사에서 감수성이 있다고 나타난 gatifloxacin을 점안한 이후 병변은 경미한 혼탁만을 남기고 치료되었다.

결론: *Hafnia alvei*는 사람에게는 드물게 감염을 일으키는데 주로 기회감염의 형태로 호흡기계나 소화기계 감염을 일으킨다. 이식편대숙주반응과 연관된 면역억제환자, 특히 전신적인 면역억제 치료를 받는 환자에서 각막염이 발생한 경우 *Hafnia alvei*와 같은 드문 균에 의한 기회감염도 고려해야 하겠다.

〈대한안과학회지 2012;53(8):1163-1166〉

골수이식은 여러 종류의 혈액암과 생명에 치명적인 혈액학적, 유전학적 질병에서 적극적인 치료로 사용된다. 골수이식의 주요한 합병증인 이식편대숙주질환은 공여자의 면역세포가 숙주 세포를 외부항원으로 인식하여 면역반응을 일으키는 것으로, 위장관, 피부, 입, 간, 눈 등 여러 장기를 침범한다.¹ 안과적 영역에서 만성적인 이식편대숙주질환은 결막과 눈물샘의 섬유화로 인해 심한 안구표면장애를 유발하는 것이 대표적이고 이것은 영구적인 시력손상을 유발하지는 않지만 환자의 삶의 질에 악영향을 미치고 일상생활에 장애를 일으킨다.^{2,3} 또한 만성적인 이식대숙주질환이 각막에 영향을 미칠 경우, 각막의 석회화, 궤양, 얇아짐, 융해 등을 포함한 비가역적인 변화를 유발할 수 있다.^{4,5} 최근에는 골수이식 방법의 발전으로 인해 골수이식이 더 효율적이고 안전해지면서 그 시행이 늘어나고 있는 추세로 이식대숙주질환의 중요성 또한 커지고 있다.⁶

골수이식 후 사용되는 면역억제제는 환자를 감염에 취약하게 만들고, 면역기능이 정상인 사람에게서는 문제가 되지

않는 상재균이나 진균에 의한 감염의 위험을 높인다.⁷ *Hafnia alvei*는 장내세균과에 속하는 혐기성 그람 음성 막대균으로 면역기능이 정상인 성인에서는 흔하지 않은 병원균으로 알려졌다. 이 균은 주로 기회감염의 형태로 나타나고, 이 균에 의한 균혈증은 대개 위장관계 질병이나 면역억제와 관련되어 발생한다.

국외에서 *Hafnia alvei*에 의한 안구내염 사례가 일부 보고되고 있지만, 아직 국내에서 이 균에 의한 안과 영역에서 감염에 대한 보고는 없다.^{8,9} 이에 이식편대숙주질환 환자에서 치료용콘택트렌즈 착용 이후 발생한 *Hafnia alvei*에 의한 각막염의 사례를 보고한다.

증례 보고

47세 남자환자로 일주일 전부터 시작된 양안 통증과 충혈, 가렵고 눈곱 끼는 증상을 주소로 본원 안과 외래로 내원하였다. 상기 증상으로 개인병원 안과에서 각결막염으로 진단받고, 0.5% levofloxacin 점안액과(Cravit, Saten Pharm Co., Japan) 인공누액을 처방받아 점안 중에 상급 병원에서 진료를 받을 것을 권유받았다고 하였다. 환자 과거력상, 내원 3년 전 급성림프구성백혈병으로 진단받고 3개월 후에 골수이식을 시행 받은 이후 이식편대숙주반응으로 안구건조증이 발생하여 수차례 치료받은 병력이 있었다.

■ 접수 일: 2011년 12월 10일 ■ 심사통과일: 2012년 2월 20일
■ 게재허가일: 2012년 6월 2일

■ 책임저자: 이승찬
강원도 춘천시 백령로 156
강원대학교병원 안과
Tel: 033-258-2443, Fax: 033-258-2191
E-mail: uncontrolled@medimail.co.kr

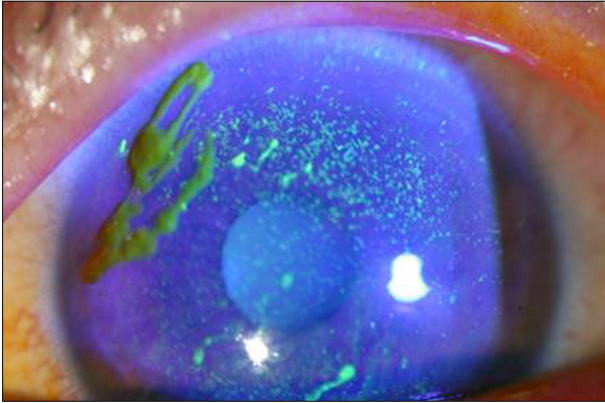


Figure 1. The slit-lamp photograph revealed corneal punctate epithelial erosions and filaments. Filament removal was done and therapeutic contact lens was applied.

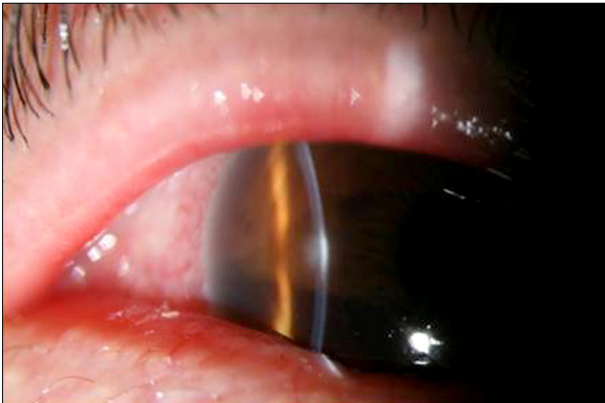


Figure 2. The slit-lamp photograph at two months after contact lens application revealed a 1.0 mm × 1.0 mm-sized round corneal epithelial defect with stromal infiltration at the 11 o'clock direction.

내원 시 측정한 시력은 우안이 0.15 (sph-3.00, cyl -2.50×30°), 좌안이 0.15 (sph-2.75, cyl -3.00×180°), 안압은 우안 20 mmHg, 좌안 21 mmHg이었다. 양쪽 안검에 부종과 홍반이 관찰되었고 세극등검사에서 양쪽 각막에 점상상피미란, 양쪽 결막에 출혈성 결막부종이 관찰되었다. 0.3% ofloxacin 점안액(Tarivid, Saten Pharm Co., Japan)과, azelastine hydrochloride 0.5 mg 점안액(Azelan, Tae Joon Pharm Co., Korea)을 하루 3회, 보존제 없는 인공누액 sodium hyalunate 0.1% (Hyalein mini, Saten Pharm Co., Japan)을 1시간마다 점안하게 하고 2일 후 시행한 세극등검사에서 양측 결막 부종이 호전되고 각막에 점상상피미란도 감소하면서 시력 우안 0.3, 좌안 0.2로 호전되는 양상을 보였다.

일주일 후 양안 통증, 가려움과 이물감, 양쪽 아래 눈꺼풀의 부종을 주소로 내원하여 시행한 세극등검사상 왼쪽 각막에서 실모양체가 관찰되어(Fig. 1) 실모양체 제거 후 치

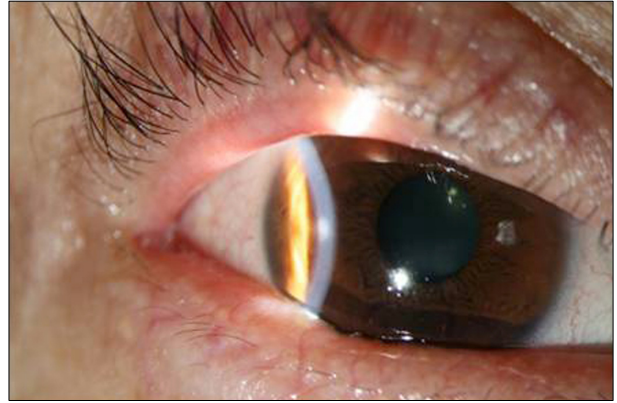


Figure 3. Seven days after treatment with susceptible topical antibiotics, the corneal lesion showed complete epithelialization with faint corneal opacity.

료용 콘택트렌즈를 착용시키고 0.5% moxifloxacin 점안액(VIGAMOX, Alcon Co., Alcon Korea), 0.05% cyclosporine 점안액(Restasis, Sam Il Pharm Co., Korea)을 하루 2회, 보존제 없는 인공누액을 1시간마다 점안하도록 하였다.

3주 뒤 오른쪽 각막에도 실모양체가 관찰되어 양안에 치료용 콘택트렌즈를 착용시켰고 2주일 간격으로 치료용콘택트렌즈를 교체하였다. 환자 가려운 증상 이외에 특별하게 호소하는 증상은 없었고 시력은 양안 모두 0.5로 측정되었다.

한 달 정도 특별한 문제 없이 외래에서 경과 관찰 중에 환자는 다시 우안의 통증과 충혈을 호소하였으며 개인적인 사정으로 일주일 정도 항생제 점안을 하지 못하였다고 하였다. 시력검사에서 우안 0.5, 좌안 0.4로 측정되었고 세극등검사에서 오른쪽 주변부 각막 11시 방향에 1.0×1.0 mm 크기의 기질침윤이 관찰되어(Fig. 2) 각막찰과를 하여 각막찰과물과 콘택트렌즈에서 미생물 동정검사와 배양검사를 시행하고 검사결과가 나오기 전까지 경험적인 항생제 치료를 위해 0.3% gatifloxacin 점안액(Gatiflo, Kyorin Pharm Co., Japan)을 1시간 간격으로 점안하도록 하였다. 위장관, 호흡기를 비롯한 다른 전신적으로 특별한 감염의 징후는 없었다.

각막찰과물의 미생물배양검사 결과 *Hafnia alvei*가 단독으로 배양되었다. 감수성이 있는 항생제로는 amikacin, ampicillin, aztreonam, cefepime, cefotaxime, cefotetan, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, levofloxacin, meropenem, moxifloxacin, piperacillin/tazobactam, tobramycin, trimethoprim/sulfamethoxazole이었고, ampicillin/sulbactam, ticarcillin/clavulanate에는 중간 정도의 감수성을 보였으며, cefazolin에는 저항성을 보였다. Gatifloxacin 점안을 유지하고 일주일 후 각막궤양은 경미한 각막의 혼탁만을 남기고 치료되었다(Fig. 3).

고 찰

감염성 각막염은 비교적 흔하게 발생하는 안구감염으로 대개 초기에 적절한 치료를 받게 되면 특별한 합병증 없이 치유될 수 있으나 그렇지 않을 경우, 각막혼탁으로 인한 심각한 시력저하나 더욱 심한 경우 각막천공으로 인한 안구 소실을 유발할 수 있다. 특히 진균이나 흔하지 않은 원인균에 의한 감염의 경우 초기에 적절한 치료가 이루어지지 못한다면 합병증이 발생할 가능성이 높다.

*Hafnia alvei*는 사람 위장관계의 정상 세균총을 구성하고, 물의 표면이나 특정 음식에 서식하는 균으로 사람에게에는 흔하지 않은 병원균으로 알려졌다.^{9,10} 몇몇의 증례에서 이 균주에 의한 위장관염을 의심하는 보고가 있으나 아직 이 균이 위장관 감염을 일으키는데 어떤 역할을 하는지는 정확히 알려져 있지 않다.^{8,9} 장관외 감염으로는 패혈증, 심내막염, 뇌수막염, 폐렴, 농양, 창상감염 등이 보고되었고, 안과적 영역에서는 류마티스관절염으로 azathioprine과 prednisone을 복용 중인 환자에서 발생한 내인성 안구내염에서 *Hafnia alvei*가 동정되었다는 보고와 백내장 수술 후 안구내염이 발생하여 시행한 유리체절제술 시, 시행한 미생물배양검사에서 *Hafnia alvei*가 동정되었다는 보고가 있다.^{9,11-15}

본 증례에서 환자는 급성림프구성백혈병으로 진단받고 골수이식 후 면역억제제를 복용하여 면역기능이 저하된 상태에서 면역기능이 정상인 사람에게에는 흔하지 않은 병원균인 *Hafnia alvei*에 의해 각막염이 발생하였다. 각막혼탁으로 인한 시력저하나 각막천공 등의 심각한 합병증을 보이는 않았고 비교적 항생제에도 잘 반응하였다. 본 증례의 경우 실모양체제거후 치료용콘택트렌즈를 계속적으로 사용하며 이차감염의 가능성으로 예방적 항생제를 같이 점안해 오다 개인적인 사정으로 항생제를 일주일 동안 점안하지 못한 후 눈의 통증과 결막의 충혈이 심해지고 각막 기질의 침윤이 발생하였는데, 기존의 항생제(moxifloxacin) 점안을 유지하였다면 각막염이 생기지 않았을 것으로 생각한다.

백혈병으로 인해 골수이식을 받은 환자의 장기 생존율이 높아지면서 장기 생존자들은 감염을 포함한 합병증 발생의 위험에 처해 있는데, 만성 이식편대숙주질환에 의한 면역결핍, 비장기능감소, 후천적 면역의 점진적인 감소가 환자의 감염에 대한 감수성을 증가시킨다. 특히 골수이식을 받은 환자의 다당류 항원에 대한 반응 장애와 IgG₂ 결핍으로 다당류로 둘러싸인 미생물에 의한 감염에 대한 위험을 증가시킨다.¹⁶ 골수이식 후 생긴 만성 이식편대숙주질환 환자에서 이식대숙주 질환이 없는 환자에 비해 폐렴구균에 의한 패혈증의 확률이 유의하게 높는데 이것은 이식편대숙주질환 환자에서 저감마글로불린혈증과 다당류 항원에 대한 반

응 장애가 발생하기 때문이다.¹⁷ 이식대숙주질환과 관련된 *Hafnia alvei* 감염에 대해서는 Fanconi 빈혈을 앓고 있던 9세 여자 환자가 골수이식 이후 발생한 급성 설사와 심한 경련성 통증 발생하였고 시행한 대변 세균배양검사에서 *Hafnia alvei*균이 단독으로 배양되었다는 보고가 있다.¹⁰

이번 증례는 동종골수이식 후 면역기능이 억제된 환자에서 발생한 *Hafnia alvei*에 의한 각막염이 발생한 사례로, 환자는 위장관이나 호흡기계통에 특별한 증상을 보이지 않았다. 이식편대숙주질환환자에서 흔히 생기는 심한 안구건조증 및 실모양체각막염 치료시 콘택트렌즈를 사용하는 경우 이차감염을 예방하기 위한 점안항생제가 면역기능이 억제되어 있는 환자에서는 더욱 필요하며, 이러한 환자에서 드문 균에 의한 각막염이 발생한 경우 그 균에 의해 생길 수 있는 다른 전신질환에 대한 검사도 필요할 것으로 생각한다.

참고문헌

- 1) Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009;373:1550-61.
- 2) Westeneng AC, Hettinga Y, Lokhorst H, et al. Ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Cornea* 2010;29:758-63.
- 3) Tabbara KF, Al-Ghamdi A, Al-Mohareb F, et al. Ocular findings after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ophthalmology* 2009;116:1624-9.
- 4) Franklin RM, Kenyon KR, Tutschka PJ, et al. Ocular manifestations of graft-vs-host disease. *Ophthalmology* 1983;90:4-13.
- 5) Jabs DA, Hirst LW, Green WR, et al. The eye in bone marrow transplantation. II. Histopathology. *Arch Ophthalmol* 1983;101:585-90.
- 6) Riemens A, te Boome L, Imhof S, et al. Current insights into ocular graft-versus-host disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:485-94.
- 7) Chiang KC, Ohmori N, Goto T. The search for immunosuppressive therapies to induce tolerance in organ transplantation. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2011;11:173-80.
- 8) Janda JM, Abbott SL. The genus *Hafnia*: from soup to nuts. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:12-8.
- 9) Ruiz-Moreno JM, Alió JL, de la Hoz F. Delayed-onset postoperative endophthalmitis caused by *Hafnia alvei*. *Eur J Ophthalmol* 2001;11:189-92.
- 10) Savini V, Di Bartolomeo E, Catavittello C, et al. Graft versus host disease-related *Hafnia alvei* colonization and probable infection. *J Med Microbiol* 2008;57(Pt 9):1167-9.
- 11) Carvalho J Jr, McMillan VM, Ellis RB, Betancourt A. Endogenous endophthalmitis due to *Salmonella arizonae* and *Hafnia alvei*. *South Med J* 1990;83:325-7.
- 12) Barry JW, Dominguez EA, Boken DJ, Preheim LC. *Hafnia alvei* infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1997;24:1263-4.
- 13) Conte M, Castagnola E, Venzano P, et al. Bacteremia caused by *Hafnia alvei* in a human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:182-3.
- 14) Mojtabae A, Siadati A. *Enterobacter hafnia* meningitis. *J Pediatr*

- 1978;93:1062-3.
- 15) Günthard H, Pennekamp A. Clinical significance of extraintestinal *Hafnia alvei* isolates from 61 patients and review of the literature. Clin Infect Dis 1996;22:1040-5.
- 16) Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. Blood 2000; 95:3683-6.
- 17) Witherspoon RP, Storb R, Ochs HD, et al. Recovery of antibody production in human allogeneic marrow graft recipients: influence of time posttransplantation, the presence or absence of chronic graft-versus-host disease, and antithymocyte globulin treatment. Blood 1981;58:360-8.

=ABSTRACT=

Hafnia Alvei Keratitis after Using a Therapeutic Contact Lens in a Patient with Graft-Versus-Host Disease

Sang Uk Park, MD, Seung Jun Lee, MD, Seung Chan Lee, MD

Department of Ophthalmology, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

Purpose: To report a case of bacterial keratitis caused by *Hafnia alvei* after using a contact lens in a patient with graft-versus-host disease.

Case summary: A 47-year-old male patient presented with a corneal ulcer. The patient had been wearing a therapeutic contact lens for a month because of severe dry eye syndrome and filament removal due to filamentary keratitis. The patient had been taking moxifloxacin to prevent infection, but had not for the previous 7 days. The corneal ulcer occurred at the 11 o'clock direction in the peripheral cornea accompanied by corneal epithelial defect and stromal infiltration. The corneal scraping and culture yielded *Hafnia alvei*, which is susceptible to ceftazidime, levofloxacin and moxifloxacin. There was no systemic signs or symptoms to suspect systemic infection. After treatment with a topical antibiotic agent, the patient's eye condition improved with only mild corneal opacity remaining.

Conclusions: *Hafnia alvei* infection rarely occurs in humans but should be considered as a potential causal pathogen in immunosuppressed patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2012;53(8):1163-1166

Key Words: Contact lens, Graft-versus-host disease, *Hafnia alvei*

Address reprint requests to **Seung Chan Lee, MD**
Department of Ophthalmology, Kangwon National University Hospital
#156 Baekryeong-ro, Chuncheon 200-722, Korea
Tel: 82-33-258-2443, Fax: 82-33-258-2191, E-mail: uncontrolled@medimail.co.kr