

기존 치료에 반응하지 않는 진균 각막염에서 전방내 보리코나졸 주입술의 임상 효과

정세형¹ · 이효석¹ · 조재갑² · 윤경철¹

전남대학교 의과대학 안과학교실¹, 서남대학교 의과대학 안과학교실²

목적: 기존 치료에 반응하지 않는 진균 각막염에서 전방내 보리코나졸 주입술의 임상 효과에 대해 알아보고자 한다.

대상과 방법: 진균 각막염으로 진단받고 치료를 시행 받은 환자 38명(38안)을 대상으로 항진균제의 점안 투여에 더하여 전방내 보리코나졸 주입술(50 µg/0.1 ml)을 시행 받은 군(13안, A군) 또는 암포테리신 주입술(100 µg/0.1 ml)을 시행 받은 군(11안, B군)과 항진균제의 점안 투여만을 시행 받은 군(14안, C군)의 3군으로 분류하여 치료 성공 여부 및 치료 성공까지 걸린 기간 등을 조사하였다.

결과: 치료 성공률은 A군의 12안(92.3%), B군의 10안(90.9%), C군의 12안(85.7%)이었다. 치료 성공까지의 기간은 C군의 49.5 ± 16.7일과 비교하여 A군에서 36.1 ± 10.4일($p=0.04$), B군에서 34.2 ± 7.8일($p=0.03$)로 주입술 후 좀더 빠른 호전을 보였으며, 상피결손의 회복 및 전방축농의 소실까지 걸린 기간도 비슷한 양상을 보였다.

결론: 점안 및 치료에 반응하지 않는 진균 각막염의 경우 전방내 보리코나졸 주입술은 전방내 암포테리신 주입술의 효과와 유사하게 치료에 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

〈대한안과학회지 2013;54(5):696-703〉

진균 각막염은 외상, 점안용 스테로이드, 콘택트렌즈, 굴절교정술이나 기존의 안구표면질환 등이 위험인자로 알려진 감염성 각막염의 하나로, 아시아 지역에서 실명의 주요 원인 중 하나로 알려졌다.¹⁻³ 이러한 진균 각막염을 일으키는 원인균으로 *Fusarium* 및 *Aspergillus*의 빈도가 가장 높은 것으로 알려졌는데, 진균 각막염의 경우 세균성 각막염에 비해 심부 각막 및 전방에 침투하여 지속적으로 염증을 일으키는 경우가 많고 진균 각막염에 효과적인 약제가 제한되어 있어 치료가 어렵다.^{4,5}

그 동안 진균 각막염의 치료로 polyene 계열에 속하는 암포테리신 B (amphotericin B)와 나타마이신(natamycin)이 널리 사용되었다. 암포테리신 B는 *Candida*, *Aspergillus*에 효과적인 것으로 알려졌는데, 점안 이외에도 결막하 주사나 전신 투여가 가능하다는 장점이 있다. 특히 전방내 암포테리신 B 주입술의 경우 각막이나 수정체에 독성을 일으키지 않고 기존의 항진균제의 점안에 반응하지 않는 진균 각막

염에 효과적인 것으로 알려졌다. 그러나 이러한 암포테리신 B는 *Fusarium*에는 효과가 없고 점안용으로 사용했을 경우 정상 각막상피층에 대한 낮은 투과율을 보인다는 단점이 있다. 나타마이신은 *Fusarium*에 효과적이거나 점안용으로만 사용이 가능하고 각막기질의 심부층까지의 투과율이 낮으며 비싸다는 단점이 있다.^{1,6,7}

보리코나졸(voriconazole)은 azole 계열에 속하는 항진균제 중 하나로, 한 보고에 의하면 *Candida*, *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium* 등에 높은 효능을 나타내며 다른 azole 계열의 항진균제와 비교하여 높은 감수성을 보이는 것으로 알려졌다.⁸ 특히 전방내 주입용으로 사용했을 시 전방내 암포테리신 B 주입술에 비해 독성이 더 적어 치료 효과를 보이기 위해 반복적인 주사가 가능하다고 알려졌으며 점안용 보리코나졸과 병용하였을 시 더 높은 치료 효과를 보인다고 보고된 바 있다.⁹ 이에 전방내 보리코나졸 주입술이 진균 각막염에서 점차 널리 이용되고 있는 추세이며, 지금까지 발표된 여러 증례에 의하면 기존의 항진균제의 점안에 반응이 없는 진균 각막염 또는 안내염의 치료에 효과적이라고 하였다.⁹⁻¹² 그러나 아직까지 국내에서 전방내 보리코나졸의 임상적 효과에 대해 기존의 항진균 치료 및 전방내 암포테리신 B 주입술과 비교 및 분석한 연구는 발표된 바 없다. 따라서 저자들은 본 연구를 통하여 기존의 항진균 치료 및 전방내 암포테리신 B 주입술과 비교한 전방내 보리코나졸 주입술의 효과에 대해 알아보고자 하였다.

■ 접수 일: 2012년 8월 25일 ■ 심사통과일: 2013년 1월 11일
■ 게재허가일: 2013년 3월 24일

■ 책임저자: 윤 경 철

광주광역시 동구 제봉로 42
전남대학교병원 안과
Tel: 062-220-6741, Fax: 062-227-1642
E-mail: kcyoon@jnu.ac.kr

* 이 논문의 요지는 2011년 대한안과학회 제106회 학술대회에서 구연으로 발표되었음.

대상과 방법

2010년 7월부터 2011년 6월까지 본원에서 진균 각막염으로 진단 후 치료를 시행 받고 최소 3개월 이상 추적관찰이 가능하였던 38명의 환자 중 38안을 대상으로 의무기록을 이용한 후향적 연구를 시행하였다. 진균 각막염의 진단은 전형적인 임상적 특징을 가지고 있고 특수염색검사 또는 균배양검사에서 양성인 경우로 정의하였는데, 특수염색검사로 10% KOH 습식도말 및 Gram 염색, Giemsa 염색, Gomori methenamine silver 염색을 시행하였으며 균배양검사는 각막침윤이 있는 부위의 검체를 채취하여 Sabouraud 배지, blood 배지, chocolate 배지에 접종 후 실온에서 시행하였다. 대상이 된 모든 환자들은 항진균 치료 방법으로 한 시간 간격으로 0.15% 암포테리신 B 및 1% 보리코나졸의 점안을 시행 받았고 임상반응에 따라 점안횟수를 조절하였으며 경구용 플루코나졸을 하루 200 mg을 복용하였다. 이중 전방내 보리코나졸 또는 암포테리신 B 주입술의 시행여부에 따라 대상 환자들을 3그룹으로 나누었는데, 13명(13안, 그룹 A)은 기존의 항진균 치료 및 전방내 보리코나졸 주입술을 시행 받았고, 11안(11안, 그룹 B)은 전방내 암포테리신 B 주입술을 시행 받았으며, 14명(14안, 그룹 C)은 기존의 항진균 치료만을 시행 받았다. 모든 환자들은 항진균 치료 방법으로 한 시간 간격으로 0.15% 암포테리신 B 및 1% 보리코나졸의 점안을 시행 받았고 경구용 플루코나졸을 하루 200 mg을 복용하였다. 0.15% 암포테리신 B 점안액은 정맥주사용 50 mg 분말(Fungizone, Cedex, France)을 증류수에 희석하여 제조하였고, 1% 보리코나졸은 정맥주사용 200 mg 분말(Vfend, Pfizer, United Kingdom)을 증류수에 희석하여 제조하였다.

처음 내원 시점을 기준으로 하여 5일 동안 임상양상을 관찰 후, 측정된 궤양의 면적 및 전방축농의 높이가 감소되는 소견이 없는 경우 전방내 보리코나졸 또는 암포테리신 B 주입술을 시행하였다. 또한 기존의 항진균 치료에도 불구하고 궤양의 면적 또는 전방 축농의 높이가 빠르게 증가하는 경우에는 경과 관찰 5일 이내라도 전방내 보리코나졸 또는 암포테리신 B 주입술을 시행하였다. 전방내 보리코나졸 또는 암포테리신 B 주입술을 위해 농도가 각각 50 µg/0.1 ml 및 10 µg/0.1 ml인 용액이 사용되었는데, 이는 증류수에 희석된 보리코나졸과 암포테리신 B를 평형염류용액(BSS, Alcon, Forth Worth, TX)으로 다시 희석되어 만들어졌다. 전방내 주입술은 0.5% proparacaine (Alcaine, Alcon)을 이용한 점안마취 후 무균 상태에서 수술용 현미경 하에 시행하였다. 먼저 상이측 윤부에 blade로 전방천자를 시행한 후, 27 gauge 캐놀라가 장착된 1 ml 주사기로 전방천자 부

위에 희석된 0.1 ml의 보리코나졸 또는 암포테리신 B를 주사하였다. 재주사는 동일 농도의 보리코나졸과 암포테리신 B를 사용하여 시행되었으며, 전방축농이 소실되기 전까지 또는 치료 실패가 확실시되기 전까지 임상 양상에 근거하여 시행여부를 결정하였고, 주사 사이의 간격은 그 전의 주사로 인한 국소적인 염증반응이 감소하는 정도에 따라 판단하였다.

모든 환자들의 의무기록을 대상으로 연령 및 성별, 초기시력, 최종시력, 균배양검사 결과 및 세극등현미경 소견을 조사하였는데, 세극등현미경으로 측정된 전방축농의 높이는 mm 단위로 표시하였고 측정된 궤양의 면적은 측정된 가장 긴 수직 길이 및 수평 길이를 곱하여 mm² 단위로 표시하였다. 또한 전방축농의 소실까지 걸린 기간, 궤양 부위의 상피결손이 치유될 때까지 걸린 기간 및 치료 성공까지 걸린 기간을 조사하였는데, 치료 성공은 전방축농의 소실, 상피결손의 완전치유 및 반흔형성까지가 모두 이루어졌을 때를 기준으로 하였다.¹³ 치료 실패는 항진균제의 점안 투여 및 전방내 주입술에도 불구하고 각막 침윤이 증가하거나 각막 천공이 발생하여 수술적 치료를 시행 받은 경우로 정의하였다.¹³ 암포테리신 B 및 보리코나졸 점안액의 투여는 치료 성공 후에도 2개월간 유지하였으며 경과에 따라 점안 간격을 조절하였다.

통계는 SPSS 17.0을 이용하여 세 그룹 간의 평균 연령, 초기시력, 최종시력, 평균궤양면적, 전방축농의 평균높이, 전방축농 소실까지 걸린 기간, 상피결손의 치유까지 걸린 기간 및 최종 치료 성공까지 걸린 기간을 비교하기 위해 Kruskal-Wallis test를 시행하였고, 전방내 보리코나졸 및 암포테리신 B 주입술의 평균 시행 횟수의 비교를 위해 Mann-Whitney U-test 를 시행하였으며, 각 그룹 간의 치료 성공률의 비교를 위해 카이제곱검정을 시행하였다. 각각의 통계에 대하여 p 값이 0.05 미만일 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

그룹 A(13안), B(11안), C(14안)의 평균연령은 각각 66.9 ± 13.2 세, 68.6 ± 9.5 세, 그리고 70.0 ± 12.9 세 ($p=0.82$)였고, 남자가 각각 10명, 6명, 8명이었으며 여자가 각각 3명, 5명, 6명($p=0.44$)이었다. 그룹 A, B, C의 진단 시 최대교정시력(logMAR)은 각각 2.01 ± 0.91 , 2.30 ± 0.95 , 1.51 ± 1.19 로 세 그룹 간의 유의한 차이는 없었다($p=0.17$). 평균궤양면적은 그룹 A, B, C에서 각각 21.5 ± 8.1 mm², 17.5 ± 7.1 mm², 15.2 ± 6.1 mm²였고, 전방축농의 평균높이는 각각 0.55 ± 0.64 mm, 0.91 ± 0.94 mm,

Table 1. Demographics of patients who were diagnosed with fungal keratitis

| | Group A (n = 13) | Group B (n = 11) | Group C (n = 14) | p-value |
|------------------------------------|------------------|------------------|------------------|---------|
| Mean age (years) | 66.9 ± 13.2 | 68.6 ± 9.5 | 70.0 ± 12.9 | 0.82 |
| Sex (M:F) | 10:3 | 6:5 | 8:6 | 0.44 |
| Initial BCVA (log MAR) | 2.01 ± 0.91 | 2.30 ± 0.95 | 1.51 ± 1.19 | 0.17 |
| Mean ulcer area (mm ²) | 21.5 ± 8.1 | 17.5 ± 7.1 | 15.2 ± 6.1 | 0.10 |
| Mean height of hypopyon (mm) | 0.55 ± 0.64 | 0.91 ± 0.94 | 0.56 ± 0.60 | 0.47 |
| Mean number of injection | 1.9 ± 0.8 | 1.6 ± 0.7 | - | 0.21 |

Values are presented as mean ± SD.

BCVA = best corrected visual acuity.

0.56 ± 0.60 mm였으며, 세 그룹 간의 평균궤양면적 및 전방축농의 평균높이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$). 또한, 그룹 A와 B에서 전방 내 보리코나졸 또는 amphotericin B 주입술을 시행받은 평균횟수는 각각 1.9 ± 0.8, 1.6 ± 0.7로 두 그룹 간의 평균주입횟수의 차이는 없었다($p=0.21$, Table 1).

균배양검사 결과 그룹 A, B, C에서 *Fusarium* species가 각각 6안(46.1%), 4안(36.4%), 7안(50.0%)으로 가장 많았으며, *Candida albicans*가 각각 5안(38.5%), 4안(36.4%), 1안(7.1%)에서 동정되었다. *Paecilomyces* species가 그룹 A의 1안(7.7%)에서 동정되었고, *Aspergillus fumigatus*가 그룹 B의 1안(9.1%)과 그룹 C의 1안(7.1%)에서 동정되었으며, 그룹 B의 1안(9.1%) 및 그룹 C의 2안(14.3%)에서 *Alternaria* species가 동정되었다. 또한 그룹 C의 1안(7.1%)에서는 *Curvularia* species가 동정되었다. 각각 1안, 2안에서 동정되었다. 전체 38안 중 4안에서는 특수염색검사에서 양성이었으나 균배양검사에서는 음성이었는데, 그룹 A에서 1안(7.7%), 그룹 B에서 1안(9.1%), 그리고 그룹 C에서 2안(14.3%)으로 나타났다(Table 2).

치료 성공은 그룹 A, B, C에서 각각 12안(92.3%), 10안(90.9%), 12안(85.7%)에서 이루어졌으며 치료성공률의 유의한 차이는 없었다($p=0.84$). 치료 성공이 이루어진 환자들의 치료 시작 시 최대교정시력은 그룹 A, B, C에서 각각 1.98 ± 0.94, 2.23 ± 0.97, 1.32 ± 1.17로 유의한 차이를 보이지 않았고($p=0.13$), 최종 최대교정시력 또한 각각 2.28 ± 0.80, 2.34 ± 0.69, 2.13 ± 0.80로 치료 전후의 최대교정시력은 그룹 간의 유의한 차이가 없었다($p=0.81$, Table 3). 그러나 그룹 A와 B에서 각각 치료 전후의 최대교정시력의 차이가 없었던 반면($p>0.05$) 그룹 C에서 치료 성공이 이루어진 환자들의 최종 최대교정시력은 치료 전 최대교정시력과 비교하여 유의하게 악화되는 양상을 보였다($p=0.03$). 그룹 A의 1안(7.7%), 그룹 B의 1안(9.1%) 및 그룹 C의 2안(14.3%)은 치료에 실패하였는데, 원인균은 그룹 A에서 *Candida albicans*, 그룹 C에서 *Alternaria* species로 나타났으며, 그룹 B의 1안과 그룹 C의 1안에서

Table 2. Culture results in the groups of patients with fungal keratitis

| Organisms | Number of eyes (%) |
|------------------------------|--------------------|
| Group A (13 eyes) | |
| <i>Fusarium</i> species | 6 (46.1) |
| <i>Candida albicans</i> | 5 (38.5) |
| <i>Paecilomyces speices</i> | 1 (7.7) |
| Culture negative | 1 (7.7) |
| Group B (11 eyes) | |
| <i>Fusarium</i> species | 4 (36.4) |
| <i>Candida albicans</i> | 4 (36.4) |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | 1 (9.1) |
| <i>Alternaria</i> species | 1 (9.1) |
| Culture negative | 1 (9.1) |
| Group C (14 eyes) | |
| <i>Fusarium</i> species | 7 (50.0) |
| <i>Candida albicans</i> | 1 (7.1) |
| <i>Aspergillus fumigates</i> | 1 (7.1) |
| <i>Alternaria</i> species | 2 (14.3) |
| <i>Curvularia</i> species | 1 (7.1) |
| Culture negative | 2 (14.3) |

는 배양 음성인 것으로 나타났다. 치료에 실패한 4안 중 그룹 A의 1안과 그룹 C의 1안에서 치료적 전층각막이식술을, 그룹 B의 1안은 안내용물제거술을, 그룹 C의 1안은 각막편이식술을 시행 받았다(Table 4).

치료에 성공한 경우 전방축농이 소실되기까지 걸린 기간은 그룹 A, B, C에서 각각 18.2 ± 6.4일, 15.6 ± 4.0일, 26.8 ± 8.3일이었고, 상피결손의 완전치유까지 걸린 기간은 각각 27.8 ± 10.0일, 25.4 ± 7.2일, 42.4 ± 15.0일이었으며, 궤양이 반흔을 남기고 완전히 치유되기까지 걸린 기간은 각각 36.1 ± 10.4일, 34.2 ± 7.8일, 49.5 ± 16.7일이었다. 전방축농의 소실, 상피결손의 치유 및 궤양의 최종치유까지 걸린 기간은 그룹 A와 B가 그룹 C와 비교하여 각각 유의하게 짧은 것으로 나타났으나($p<0.05$), 그룹 A와 B 사이의 유의한 차이는 없었다($p>0.05$, Fig. 1). 또한, 원인균이 *Fusarium* species인 경우 완전 치유까지 걸린 기간은 그룹 A(6안)에서 21.3 ± 4.6일, 그룹 B(4안)에서 30.1 ± 6.3일로, 전방내 보리코나졸 주입술을 시행받았을 때 암포테리신 B 주입술을 시행했을 때와 비교하여 유의하게 짧은

Table 3. Treatment success rates and visual prognosis in the groups of patients with fungal keratitis

| | Group A (n = 13) | Group B (n = 11) | Group C (n = 14) | p-value [†] |
|-------------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------|
| Treatment success (%) | 12 (92.3) | 10 (90.9) | 12 (85.7) | 0.84 |
| Visual acuity (log MAR) | | | | |
| Initial BCVA | 1.98 ± 0.94 | 2.23 ± 0.97 | 1.32 ± 0.17 | 0.13 |
| Final BCVA | 2.28 ± 0.80 | 2.34 ± 0.69 | 2.13 ± 0.80 | 0.81 |
| p-value* | | | | |

Values are presented as mean ± SD.

BCVA = best corrected visual acuity.

*Comparison of initial and final BCVA; [†]Comparison of BCVA between groups.

Table 4. Culture results and types of surgery in patients with fungal keratitis who showed treatment failure

| | Culture results | Surgery |
|-----------------|---------------------------|---------------------|
| Group A (n = 1) | <i>Candida albicans</i> | Therapeutic PKP |
| Group B (n = 1) | Negative | Evisceration |
| Group C (n = 2) | <i>Alternaria</i> species | Corneal patch graft |
| | Negative | Therapeutic PKP |

PKP = penetrating keratoplasty.

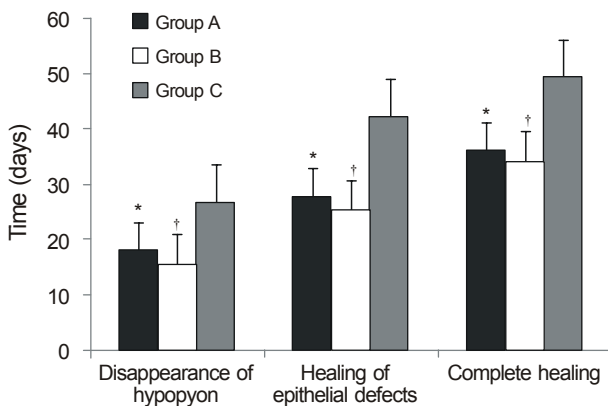


Figure 1. Time to disappearance of hypopyon, healing of epithelial defects, and complete healing of patients with treatment success in group A, B, and C. * $p < 0.05$ compared with group A and C. [†] $p < 0.05$ compared with group B and C.

것으로 나타났다($p=0.03$). *Candida albicans*의 경우 완전 치유까지 걸린 기간은 그룹 A(5안)와 그룹 B(4안)에서 각각 38.3 ± 9.5 일, 20.3 ± 4.1 일로 전방내 암포테리신 B 주입술을 시행하였을 경우 보리코나졸 주입술을 시행했을 때보다 최종 치유까지 걸린 기간이 유의하게 짧은 것으로 나타났다($p=0.02$), *Fusarium*과 *Candida*를 제외한 나머지 균이 원인일 경우 완전 치유까지 걸린 기간은 두 그룹 간의 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$, Fig. 2). 본 연구의 대상 환자군 중 치료 성공이 이루어진 후 재발이 되었던 경우는 없었다.

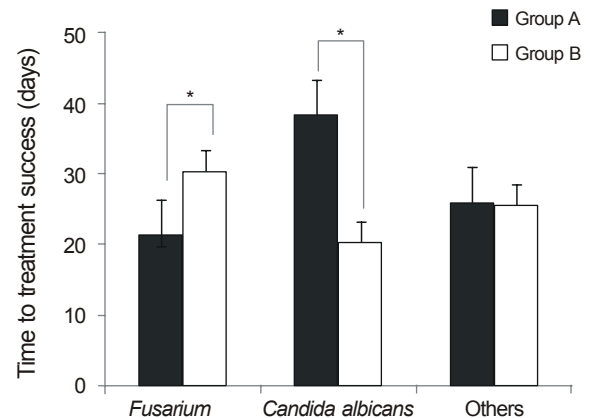


Figure 2. Comparison of the time to treatment success between patients given intracameral voriconazole injection (group A) and patients given intracameral amphotericin B injection (group B), according to causative organisms. * $p < 0.05$ compared with group A and B.

고 찰

그 동안 진균 각막염에 대한 치료 약제의 발전에도 불구하고 아직까지 진균 각막염에 대한 치료 성적은 좋지 않은데, 진균의 특성상 정상 상피에도 침투가 가능하고 세균 감염에 비해 초기 증상이 심하지 않은 경우가 많고, 따라서 진단 시 각막염이 진행되어 있는 경우가 적지 않기 때문이다.^{4,5} 또한 최근까지 알려진 항진균제는 대부분 살진균성이 아닌 정진균성에 해당하기 때문에 진균 각막염의 치료를 위해 지속적인 항진균제의 투여가 필요하며 부적절한 시기에 약물 투여를 중단할 경우 재발 가능성이 높다.¹

암포테리신 B는 현재까지 진균 각막염의 일차 치료제로 널리 사용되는 polyene 계열의 약제로, 여러 보고들을 통하여 전방내 암포테리신 B 주입술에 대한 효과가 알려진 바 있다. Yilmaz et al¹⁴은 플루코나졸의 점안 및 전신 투여에 반응이 없는 진균 각막염 14안을 대상으로 0.1 ml 당 5 µg의 농도로 전방내 암포테리신 B 주입술을 시행한 결과 12안에서 치료에 성공했다고 하였다. 또한 Yoon et al¹³은 진균 각막염 14안에서 0.1 ml 당 10 µg의 농도로 전방내 암

포테리신 B 주입술을 시행하였으며 13명에서 성공적인 치료 결과를 얻을 수 있었다고 하였다. 본 연구에서는 전방내 암포테리신 B 주입술을 시행 받은 11안 중 10안에서 치료에 성공하였는데, 이는 기존에 발표된 결과와 크게 다르지 않으며, 이전 연구들과 마찬가지로 항진균제의 점안 치료에 반응하지 않는 심부 진균 각막염에서 전방내 암포테리신 B 주입술이 효과적인 치료가 될 수 있을 것으로 생각한다.

보리코나졸은 triazole 계열에 속하는 항진균제로 cytochrome P450-dependent 14 α sterol demethylase의 억제를 통하여 효과를 나타내는 것으로 알려졌다.^{1,8} 보리코나졸은 기존의 항진균제에 비해 경구로 복용하였을 경우에도 좋은 안내 침투력을 가진다고 알려졌으며, 암포테리신 B와 마찬가지로 점안 투여 외에도 유리체강내 및 전방내 투여가 가능한 것으로 알려졌다.¹⁵⁻¹⁷ 특히 보리코나졸의 항진균 효과에 대한 많은 증례들이 보고된 바 있는데, Yoon et al¹⁰은 라섹 후 발생한 진균 각막염에 대해 암포테리신 B와 나타마이신을 사용하였으나 호전이 없어 전방으로 50 μ g/0.1 cc 농도의 보리코나졸을 주입하여 좋은 결과를 얻었다고 하였다. 또한 Deng et al¹²은 전충각막이식술 후 발생한 Paecilomyces 각막염에 대해 보리코나졸을 점안 또는 전방내 주입함으로써 효과적으로 치료하였다고 보고하였다. 본 연구에서 38안의 진균 각막염 중 14안에서 전방내 암포테리신이나 보리코나졸 주입술을 시행하지 않았으나 12안(85.7%)에서 치료에 성공하였는데, 이는 전방내 보리코나졸 주입술을 시행 받은 13안 중 12안(92.3%)에서 치료에 성공한 것과 비교하여 낮은 수치이나 통계적으로는 큰 차이가 없는 것으로 나타났다. 그러나 치료 성공까지 걸린 기간은 전방내 보리코나졸 주입술을 시행 받은 환자군에서 평균 36.1일로 전방내 주입술을 시행 받지 않았던 환자군의 49.5일과 비교하여 유의하게 짧게 나타난 것으로 미루어 진균 각막염의 치료에 전방내 보리코나졸 주입술을 시행함으로써 보다 빠른 진균 각막염의 회복을 기대해 볼 수 있을 것으로 생각한다. 또한 전방내 보리코나졸 주입술을 진균 각막염에 대한 치료 초기에 시행함으로써 치료 기간을 단축시키고 이를 통해 환자들의 치료에 대한 순응도를 높이며 치료 비용을 낮추는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

최근까지 발표된 연구들에 의하면 암포테리신 B는 Candida와 Aspergillus에 의한 진균 각막염에는 효과적이지만 Fusarium에는 효과가 떨어지며, 보리코나졸은 Candida와 Aspergillus 외에도 Fusarium, Paecilomyces 등 다양한 진균에 대해 광범위한 활성을 나타낸다고 알려졌다.^{1,6-8} 따라서 본 연구에서 전방내 보리코나졸 주입술이 암포테리신 B 주입술보다 치료 효과가 더 좋을 것으로 기대하였으나, 전방내 보리코나졸 또는 암포테리신 B 주입술을 시행 받은

환자군 간의 치료 성공률 및 최종 치료 성공까지 걸린 기간에 대한 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다. 그러나 원인균이 Fusarium일 경우 전방내 보리코나졸 주입술을 시행했을 때 암포테리신 B 주입술을 시행했을 때보다 최종 호전까지 걸린 기간이 유의하게 짧은 것으로 나타났고, Candida에 의한 각막염일 경우는 암포테리신 B를 전방내 주입했을 때 최종 치료까지 걸린 기간이 보리코나졸을 전방내로 주입했을 때보다 유의하게 짧았으며, Candida와 Fusarium을 제외한 나머지 원인균에 대해서는 최종 치료까지 걸린 기간이 비슷한 것으로 나타났다. 이로 미루어 보리코나졸이 암포테리신 B보다 광범위한 항진균 효과를 나타낸다고 알려졌으나 전방내 주입술의 경우 Fusarium을 제외한 진균에 대해서 암포테리신 B의 전방내 주입술과 비슷한 정도의 치료 효과를 나타내는 것으로 보이며, 오히려 Candida에 의한 진균 각막염의 경우 암포테리신 B의 전방내 주입술이 보리코나졸의 주입술보다 도움이 될 것으로 생각한다. 다만 암포테리신 B의 항진균 범위가 좁다는 점을 고려해 볼 때 Fusarium과 Candida를 제외한 진균 각막염의 치료 성공까지 걸린 기간이 전방내로 주입한 항진균제의 종류에 상관없이 비슷한 정도로 나타난 것은 모든 환자에서 점안액으로 사용한 보리코나졸에 의해 어느 정도 영향을 받았을 것으로 보인다.^{10,18,19}

지금까지 여러 보고들에서 500-100 μ g/ml의 다양한 농도로 전방내 보리코나졸 주입술이 시행되었는데 이에 따른 보리코나졸의 안전성이 언급된 바 있다.^{10,11,20-25} 본 연구에서는 Yoon et al¹⁰이 보고한 것과 마찬가지로 점안용으로 투여한 보리코나졸의 전방내 농도를 고려하여 진균 각막염의 치료를 위해 50 μ g/ml의 보리코나졸을 전방내로 주입하였는데, 이와 관련된 각막내피 독성은 관찰되지 않았고 일시적인 시력 장애나 간효소 상승 등의 부작용 또한 관찰되지 않았다. Gao et al²⁶은 동물모델을 대상으로 보리코나졸이 망막에 대해 미치는 영향에 대해 조사한 결과 유리체강내 보리코나졸의 투여 농도를 25 μ g/ml까지 올려도 망막에 대한 독성은 관찰되지 않았다고 하였다. 또한 Kernt and Kampik²⁷은 250 μ g/ml의 보리코나졸을 투여해도 각막내피, 섬유주세포, 망막상피세포에 독성을 나타내지 않는다고 하였고, Kim et al¹¹은 보리코나졸의 점안 시 경미한 통증은 나타났으나 점안을 중단할 정도의 안표면 문제는 나타나지 않았으며, 100 μ g/ml의 농도로 보리코나졸을 전방 내로 투여하여 각막내피의 독성 없이 효과적인 치료를 할 수 있었다고 하였다. 이러한 점들로 미루어, 암포테리신 B의 전방내 주입술 시 50 μ g/ml의 농도에서 홍채염이나 수정체 혼탁 등이 발생할 수 있다는 점에서 보리코나졸이 암포테리신 B와 비교하여 치료 효과는 비슷하지만 보다 높은 농도

에서 안전하게 전방내 투여가 가능할 것으로 기대된다.

본 연구에서 적절한 치료 효과를 얻기 위해 시행한 보리코나졸과 암포테리신 B의 전방내 평균 투여 횟수는 각각 1.9번, 1.6번이었다. Shen et al²⁸은 토끼를 대상으로 전방내 보리코나졸 농도의 반감기를 조사한 결과 약 22분에 불과하였으며, 따라서 항진균 효과를 얻기 위한 전방내 보리코나졸 농도의 유지를 위해 반복적인 전방내 투여가 필요하다고 하였다. 또한 Shen et al⁹은 진균 각막염이 안내염까지 진행하여 전방내 보리코나졸 주입술을 시행 받은 환자 10명 중 7명에서 5번 이상의 전방내 투여를 시행하였고 3명에서는 4번 이하의 전방내 투여를 시행하여 치료 효과를 얻었다고 하였다. Yoon et al¹³이 전방내 암포테리신 B의 농도를 고려했을 때 치료 효과를 얻기 위한 적절한 농도를 유지하기 위해 암포테리신 B의 반복적인 전방내 투여가 필요하다고 밝힌 것처럼, 보리코나졸 또한 적정 수준의 전방내 농도를 유지하기 위해서는 기존 연구와 마찬가지로 반복적인 전방내 투여가 필요할 것으로 생각한다. 본 연구에서는 Shen et al⁹이 하루 한 번씩 지속적인 투여를 시행했던 것과 달리 임상양상의 호전 정도를 판단하여 전방내 투여를 결정하였는데 Shen et al⁹의 투여 횟수보다 적은 횟수로 성공적인 치료 효과를 얻을 수 있었다. Shen et al⁹이 안내염까지 진행한 진균 각막염 환자를 대상으로 한 것과 달리 본 연구에서는 각막염만을 대상으로 하였기 때문에 투여 횟수가 보다 적음에도 불구하고 성공적인 치료 결과를 얻을 수 있었을 것으로 생각하며, 이로 미루어 점안액으로 투여한 보리코나졸이 전방내의 보리코나졸 농도에 영향을 미칠 수 있다는 점을 고려하더라도 진균에 의한 안감염의 파급 정도 및 임상양상에 따라 보리코나졸의 전방내 투여 횟수가 결정될 수 있을 것으로 생각한다.

본 연구는 의무기록의 후향적인 분석을 통하여 이루어졌는데, 치료 방법의 적용에 있어 무작위배정이 이루어지지 않았다는 점에서 제한점이 있다. 또한 기존에 보고된 문헌들에 의하면 진균배양의 양성률은 각막염의 중증도와 배양 양성률의 기준에 따라 52-68% 정도로 나타난다고 하였는데 본 연구의 배양 양성률은 그룹 A에서 92.3%, 그룹 B에서 90.9%, 그리고 그룹 C에서 85.7%로 높게 나타났다.²⁹⁻³¹ 이는 진균 각막염의 특징적인 소견 및 염색 검사에서 진균에 양성을 보인 각막염 환자들이 대상이 되었기 때문에 진균이 배양될 확률 또한 높아졌을 것으로 여겨진다. 또한 본 연구에서 항진균제의 전방내 투여가 염색 또는 배양 검사에서 원인균이 밝혀졌을 경우에 주로 이루어졌는데, 후향적인 연구였다는 점에서 배양 양성률이 상대적으로 높아졌을 것으로 보인다. 다만 기존에 보고된 문헌의 배양 양성률을 고려하

였을 때 임상적으로 진균 각막염이 의심되지만 염색이나 배양 검사에서 음성인 경우 전방내 보리코나졸 주입의 효과에 대한 분석이 이루어지지 않았던 것이 본 연구의 단점이 될 수 있을 것이다. 또한 항진균제의 전방내 투여가 염색 및 배양 검사에서 양성인 경우에 주로 이루어졌기 때문에, 원인균주에 대한 고려가 약제의 선택에 영향을 미칠 가능성을 배제할 수 없다는 것은 본 연구의 제한점이 될 수 있을 것이다. 그리고 전방내 보리코나졸 또는 암포테리신의 농도 측정이 이루어지지 않았다는 점 또한 본 연구의 단점이 될 수 있을 것으로 생각한다.

요약하면 기존의 항진균제의 점안 치료 및 전방내 암포테리신 B 주입술에 더하여 최근 보리코나졸의 전방내 투여가 효과적인 치료로 알려졌으며 본 연구에서 전방내 보리코나졸 주입술이 항진균 치료에 있어 최종 치료 성공까지 걸리는 기간을 단축시키는 데 보조적인 치료 방법으로 사용될 수 있을 것으로 생각되나, 전방내 보리코나졸 주입술이 전방내 암포테리신 B 주입술보다 더 효과적인 보조 요법이 될 수는 없을 것으로 보인다. 따라서 전방내 보리코나졸 또는 암포테리신 B 주입술을 고려할 때 원인균에 따른 적절한 선택이 필요할 것으로 여겨지며, 향후 전방내 보리코나졸의 농도 측정 및 보다 다양한 배양 결과에 대한 전방내 보리코나졸의 효과를 연구하는 것이 앞으로 진균 각막염의 치료 방법의 선택에 보다 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

참고문헌

- 1) Srinivasan M. Fungal keratitis. Curr Opin Ophthalmol 2004; 15:321-7.
- 2) Sharma S, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. Bull World Health Organ 2001;79:214-21.
- 3) Oh DH, Kim JC, Chun YS. A case of Fusarium deep keratitis following scleral graft. J Korean Ophthalmol Soc 2010;51:606-10.
- 4) Abad JC, Foster CS. Fungal keratitis. Int Ophthalmol Clin 1996; 36:1-15.
- 5) Kim YS, Song YS, Kim JC. Fungal keratitis caused by chromomycetes. J Korean Ophthalmol Soc 2003;44:755-9.
- 6) Prajna NV, John RK, Nirmalan PK, et al. A randomised clinical trial comparing 2% econazole and 5% natamycin for the treatment of fungal keratitis. Br J Ophthalmol 2003;87:1235-7.
- 7) O'Day DM, Head WS, Robinson RD, Clanton JA. Corneal penetration of topical amphotericin B and natamycin. Curr Eye Res 1986;5: 877-82.
- 8) 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.
- 9) 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.

- 10) Yoon JU, Kim SW, Ha BJ, et al. A case of fungal keratitis treated with voriconazole. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1680-4.
- 11) Kim KH, Kim MJ, Tchah H. Management of fungal ocular infection with topical and intracameral voriconazole. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1054-60.
- 12) Deng SX, Kamal KM, Hollander DA. The use of voriconazole in the management of post-penetrating keratoplasty Paecilomyces keratitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;175-7.
- 13) Yoon KC, Jeong IY, Im SK, et al. Therapeutic effect of intracameral amphotericin B injection in the treatment of fungal keratitis. *Cornea* 2007;26:814-8.
- 14) Yilmaz S, Ture M, Maden A. Efficacy of intracameral amphotericin B injection in the management of refractory keratomycosis and endophthalmitis. *Cornea* 2007;26:398-402.
- 15) Aydin S, Ertugrul B, Gultekin B, et al. Treatment of two post-operative endophthalmitis cases due to *Aspergillus flavus* and *Scopulariopsis* spp. with local and systemic antifungal therapy. *BMC Infect Dis* 2007;7:87.
- 16) Ghannoum MA, Kuhn DM. Voriconazole -- better chances for patients with invasive mycoses. *Eur J Med Res* 2002;7:242-56.
- 17) Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: A new triazole antifungal. *Ann Pharmacother* 2000;34:1032-43.
- 18) Loh AR, Hong K, Lee S, et al. Practice patterns in the management of fungal corneal ulcers. *Cornea* 2009;28:856-9.
- 19) Lee SJ, Lee JJ, Kim SD. Topical and oral voriconazole in the treatment of fungal keratitis. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:46-8.
- 20) Reis A, Sundmacher R, Tintelnot K, et al. Successful treatment of ocular invasive mould infection (fusariosis) with the new antifungal voriconazole. *Br J Ophthalmol* 2000;84:932-3.
- 21) Sen P, Gopal L, Sen PR. Intravitreal voriconazole for drug-resistant fungal endophthalmitis: case series. *Retina* 2006;26:935-9.
- 22) Scott IU, Cruz-Villegas V, Flynn HW Jr, Miller D. Delayed-onset, bleb-associated endophthalmitis caused by *Lecythophora mutabilis*. *Am J Ophthalmol* 2004;137:583-5.
- 23) Tu EY, McCartney DL, Beatty EF, et al. Successful treatment of resistant ocular fusariosis with posaconazole. *Am J Ophthalmol* 2007;143:222-7.
- 24) 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.
- 25) Han SB, Shin YJ, Hyon JY, Wee WR. Cytotoxicity of voriconazole on cultured human corneal endothelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4519-23.
- 26) Gao H, Pennesi M, Shah K, et al. Safety of intravitreal voriconazole; electroretinographic and histopathologic studies. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2003;101:183-9.
- 27) Kernt M, Kampik A. Intracameral voriconazole: in vitro safety for human ocular cells. *Toxicology* 2009;258(2-3):84-93.
- 28) Shen YC, Wang MY, Wang CY, et al. Pharmacokinetics of intracameral voriconazole injection. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2156-7.
- 29) Leck AK, Thomas PA, Hagan M, et al. Aetiology of suppurative corneal ulcers in Ghana and South India, and epidemiology of fungal keratitis. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1211-5.
- 30) Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Vasu S, et al. Epidemiological characteristics and laboratory diagnosis of fungal keratitis: a three-year study. *Indian J Ophthalmol* 2003;51:315-21.
- 31) Srinivasan M, Gonzales CA, George C, et al. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, South India. *Br J Ophthalmol* 1997;81:965-71.

=ABSTRACT=

Clinical Effects of Intracameral Voriconazole Injection in Patients with Fungal Keratitis Refractory to Conventional Treatment

Se Hyeong Jeong, MD¹, Hyo Seok Lee, MD¹, Jae Kap Cho, MD², Kyung Chul Yoon, MD, PhD¹

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

Department of Ophthalmology, Seonam University College of Medicine², Namwon, Korea

Purpose: To evaluate clinical effects of intracameral voriconazole injection in fungal keratitis refractory to conventional therapy.

Methods: Thirty-eight eyes of 38 patients with fungal keratitis were included in this study. The patients were divided into 3 groups: 13 patients with intracameral voriconazole injection (50 µg/0.1 ml; group A), 11 patients with intracameral amphotericin B injection (10 µg/0.1 ml; group B), and 14 patients with conventional therapy only (group C). Clinical factors including treatment success rate and time to successful treatment were evaluated.

Results: Treatment success was accomplished in 12 eyes in group A (92.3%), 10 eyes in group B (90.9%), and 12 eyes in group C (85.7%). Time to treatment success in group A, B, and C was 36.1 ± 10.4 days ($p = 0.04$), 34.2 ± 7.8 days ($p = 0.03$), and 49.5 ± 16.7 days, respectively. Patients who had received intracameral voriconazole injection or amphotericin B showed faster fungal keratitis improvement than patients who received conventional treatment. Time to re-epithelialization and time to disappearance of hypopyon showed a similar clinical course.

Conclusions: Intracameral voriconazole injection, which has a similar therapeutic effect as intracameral amphotericin B injection in the management of fungal keratitis, can be helpful in the treatment of intractable fungal keratitis.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(5):696-703

Key Words: Fungal keratitis, Intracameral, Voriconazole

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

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Hospital

#42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea

Tel: 82-62-220-6741, Fax: 82-62-227-1642, E-mail: kcyoon@jnu.ac.kr