

칸디다와 세균의 복합 각막염 5예

양영훈 · 유인천

전북대학교 의학전문대학원 안과학교실

목적: 칸디다와 세균 복합 각막염을 보인 증례들을 경험하여 임상양상 및 예후에 대해 보고하고자 한다.

증례요약: 각막도말 및 배양검사상 칸디다와 세균 복합 각막염으로 진단받은 환자 5명, 5안의 평균 나이는 62.80세였으며 남자는 1명(20%), 여자는 4명(80%)이었다. 5명 모두 과거 안질환 혹은 전신질환 등 칸디다 각막염의 위험요인을 가지고 있었다. 칸디다종 중 3안(60.0%)에서 *Candida albicans*가 배양되었으며, 복합된 세균 중 *Staphylococcus*가 3안(60.0%)에서 배양되어 빈번히 관찰되었다. 각막 병변의 크기는 평균 7.02 mm²였으며 위치상 중심부에 발생한 경우가 2안(40%)이었다. 각막침윤의 깊이는 5안 모두 심층부를 침범하였으며, 2안(40%)에서 전방축농이 관찰되었다. 초진 시 시력은 5안 모두 안전수치 이하였으며, 4안(80%)에서 전신 및 국소적 약물 치료에 반응하지 않아 수술적 치료를 시행하였으나 최종 경과 관찰 시 전신 및 국소적 약물 치료에 반응한 1안(20%)에서만 한 줄 이상의 시력 호전을 보였다.

결론: 안구표면의 방어기전이 만성적으로 저하된 각막에서 칸디다와 세균의 복합 각막염은 나쁜 예후를 보이므로 주의 가능성을 고려해야 한다.

〈대한안과학회지 2013;54(5):818-822〉

칸디다종(*Candida species*)은 진균 각막염을 일으키는 가장 흔한 효모이다. 하지만 칸디다 각막염은 정상적인 방어기전을 가진 각막에서 거의 발생하지 않고 방어기전이 저하된 각막에서 기회감염으로서 주로 발생하며, 이러한 위험인자로는 여러 가지가 알려졌다.¹ 칸디다 각막염은 쉽게 오진되는 경향이 있으며, 강한 항진균제 치료에도 불구하고 일부 환자들에서는 악화되는 경과를 보여 각막이식까지 필요할 수 있다.^{1,2}

최근 진균 각막염에 세균이 복합 감염된 각막염은 좋지 않은 예후를 보인다는 증례가 보고된 바 있으며,³ 위험요인을 지닌 각막에서 발생한 칸디다와 스테노트로포모나스 말토피리아 복합 각막염의 경우 일반적인 치료에 반응을 보이지 않을 수 있다.⁴ 하지만 아직 국내에서는 진균 각막염을 일으키는 가장 흔한 효모인 칸디다와 세균의 복합 각막염 증례들에 대한 보고는 없다. 이에 본 저자들은 본원에서 칸디다와 세균 복합 각막염으로 진단받은 증례 5예를 보고하고, 임상양상 및 예후에 대해 알아보하고자 한다.

증례보고

감염각막염이 의심되는 환자에서 무균환경 하에 각막찰과 혹은 각막생검에 의해 검체를 채취하여 도말 후 염색검사(그람염색, KOH 습식도말) 및 배양검사(혈액배지, 초콜릿배지, thioglycollate 배지, Sabouraud's 배지)를 실시하였다. 검사 당일 신속히 결과가 나오는 도말 및 염색검사로 진균과 세균 복합 각막염을 의심하고 경험적으로 치료를 시작한 후, 배양 검사 결과로 칸디다 및 세균 복합 각막염을 확진하였다. 각막병변은 위치에 따라 각막중심에서 3 mm 이내에 있는 경우를 중심부, 각막윤부에서 3 mm 이내에 있는 경우를 주변부로 나누었으며, 그 사이에 있는 경우 중심주변부로 나누었다. 또한 각막실질이 침윤된 깊이에 따라 각막 앞쪽 2/3 이내까지 침범한 경우는 표층, 뒤쪽 1/3까지 침범한 경우는 심층으로 나누었다. 전방축농이 존재할 경우 각막 하측 윤부에서 전방축농까지 수직 높이를 밀리미터로 측정하였다.

칸디다 및 세균 복합 각막염으로 진단받은 5명 5안 중 남자는 1명(20%), 여자는 4명(80%)이었으며 평균 나이는 62.80 ± 13.34세였다. 모든 증례에서 환자들은 적절한 치료를 시작하기까지 10일 이상 시간이 지연되었으며, 모두 칸디다 각막염의 위험요인으로서 헤르페스 각막염, 토안 등의 과거 안질환 혹은 당뇨병 등의 전신질환을 가지고 있었다. 가장 많이 동정된 칸디다는 칸디다 알비칸스였으며, 세

■ 접수 일: 2012년 8월 3일 ■ 심사통과일: 2012년 10월 19일
 ■ 게재허가일: 2013년 2월 25일

■ 책임저자: 유인천

전북 전주시 덕진구 건지로 20
 전북대학교병원 안과
 Tel: 063-250-1996, Fax: 063-250-1960
 E-mail: You2ic@paran.com

Table 1. Data from 5 cases of mixed infection with *Candida* species and bacterial keratitis

No	Age	Gender	Delay time to Definitive Tx (days)	Ocular history	Systemic disease	Initial V/A	Location	Depth	Initial size (mm ²)	Hypopyon height (mm)	Causative organism	Surgical Tx	Final V/A
1	70	F	35	Herpetic keratitis	None	FC	Central	Deep	6.3	None	<i>Candida tropicalis</i> , <i>Streptococcus viridans</i>	AMT, sclera graft, corneal button graft	LP
2	39	F	30	Unknown (cataract surgery)	Down syndrome	FC	Paracentral	Deep	2.3	None	<i>Candida albicans</i> , <i>Staphylococcus haemolyticus</i> , <i>Streptococcus parasanguis</i>	None	20/400
3	69	F	15	Herpetic keratitis	DM, CVA	FC	Paracentral	Deep	4.5	1.0	<i>Candida albicans</i> , <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Intracameral voriconazole, PKP	FC
4	69	F	10	Exposure keratitis Antiglaucoma eyedrop	Leprosy, HTN	NLP	Paracentral	Deep	40.0	4.0	<i>Candida parapsilosis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	AMT, corneal button graft, tectonic KP, tarsorrhaphy PKP	NLP
5	67	M	80	Herpetic keratitis	None	LP	Central	Deep	18.0	None	<i>Candida albicans</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Conjunctival flap	NLP

Tx = treatment; V/A = visual acuity; DM = diabetes mellitus; CVA = cerebrovascular accident; HTN = hypertension; FC = finger count; LP = light perception; NLP = no light perception; AMT = amniotic membrane transplantation; PKP = penetrating keratoplasty.

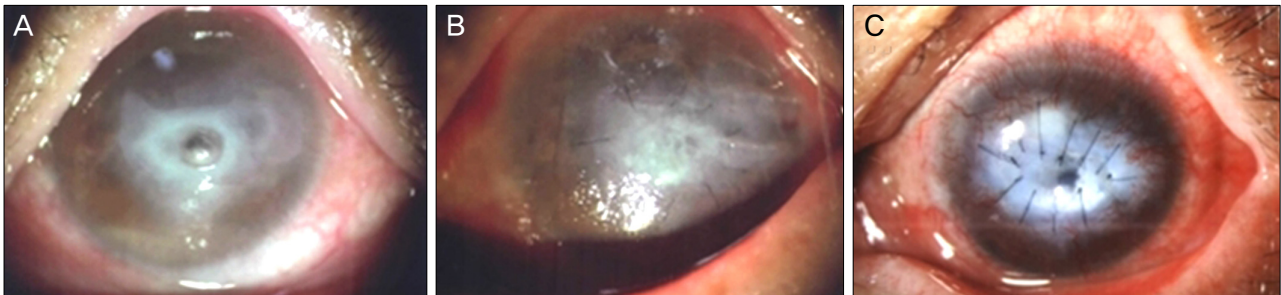


Figure 1. Case 1. (A) At the initial visit, the left eye showed 6.3 mm² sized epithelial defect with deep stromal infiltration. (B) After 2 weeks, amniotic membrane transplantation was done. (C) After 1 year, corneal perforation developed at the site of the ulceration, so corneal button graft was done on the site of corneal perforation site.

균의 경우 포도알균과 사슬알균 순이었다(Table 1).

환자 5명 5안중 1안(20%)에서는 약물치료로 각막염이 호전되었으나 나머지 4명 4안(80%)에서는 각각 전층각막 이식술, 양막이식술, 결막피판술, 공막이식술 등을 시행하였다. 최종 경과 관찰 시 약물치료에 반응한 1안의 시력은 0.04로 치료 전에 비해 한 줄 이상의 시력 호전을 보였으나, 수술을 시행한 4안에서는 안전수지 혹은 그 이하였다.

증례1

70세 여자가 내원 35일전부터 발생한 좌안의 시력감소 및 통증을 주소로 내원하였다. 약 1년 전 좌안에 단순포진 각막염으로 치료한 과거력이 있었으며 전신적 병력은 없었

다. 내원시 최대교정시력은 우안은 0.9, 좌안은 안전수지 20 cm였고, 세극등현미경검사상 좌안의 각막 중심 부위에 2.5×2.5 mm 크기의 상피결손과 각막 얇아짐 및 심층 기질 침윤이 관찰되었다(Fig. 1A). 내원 당일 각막병변에 대하여 도말염색 및 배양검사를 시행하였고 세균 각막염으로 판단하고 Fortified cefazolin 점안액 50 mg/mL과 Fortified tobramycin 점안액 1.44 mg/mL 및 0.5% Moxifloxacin 점안액(Vigamox[®], Alcon, Fort Worth, USA)를 매시간마다 투여하였다. 치료 시작 후 일시적인 상피병변 및 각막침윤의 감소를 보였으나 내원 4일째부터 다시 상피결손 및 기질 침윤의 크기가 증가하였다. 각막병변에 대하여 도말염색 및 배양검사를 재시행하였고 진균 각막궤양의 가능성을 배제할 수 없어 Amphotericin B 점안액 0.125 mg/mL을 한 시

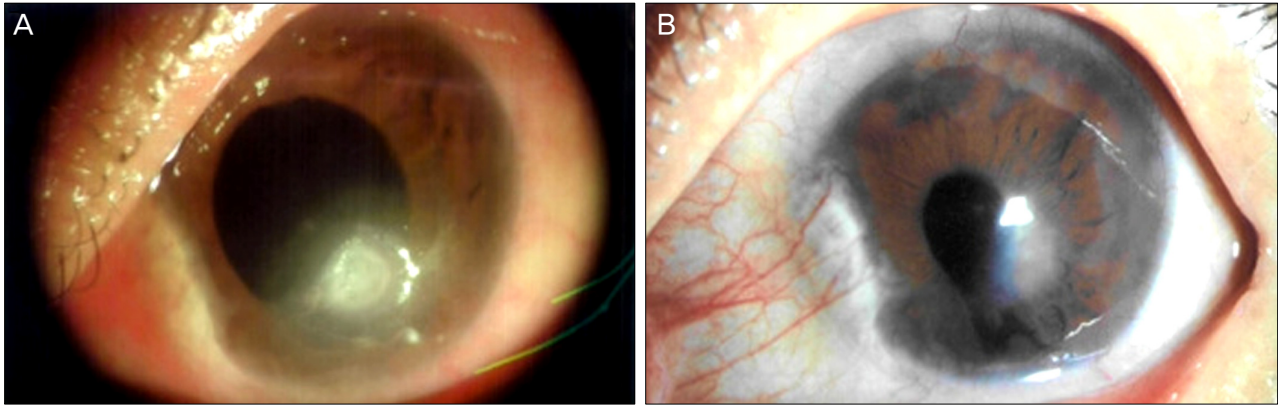


Figure 2. Case 2. (A) At the initial visit, the left eye showed 2.3 mm² sized epithelial defect with deep stromal infiltration. (B) After 6 months of antifungal and antibiotic treatment, corneal lesion regressed with opacification.

간마다 추가 투여하였다. 배양검사상 *Candida tropicalis* 및 *Streptococcus viridans*가 동반 동정되어 칸디다 및 세균 복합 각막염으로 진단하였고, 항균제 및 항진균제 점안을 유지하였다. 각막기질침윤은 점차 감소하였으나 각막중앙부위의 얇아짐으로 인해 내원 2주일째 양막이식술을 시행하였고(Fig. 1B), 결국 치료 후 6개월째 각막궤양은 완전히 소실되었고 광범위한 각막 혼탁 및 중심부의 각막 얇아짐은 남았다. 그 후 경과관찰 중 각막천공이 발생하여 공막이식술 및 각막이식편 이식술을 추가로 시행하였으며 최종 경과 관찰 시 최대교정시력은 광각인지였다(Fig. 1C).

증례2

39세 여자가 약 30일전부터 발생한 좌안의 통증을 주소로 내원하였다. 환자는 다운 증후군 환자이였으며 3년 전 좌안 백내장 수술을 받은 기왕력이 있었다. 내원 시 최대교정시력은 우안 0.4, 좌안 안전수지 30 cm였고, 세극등현미경검사상 좌안 각막 중심 주변부에 2.3 mm² 크기의 상피결손과 심층 기질침윤이 관찰되었다(Fig. 2A). 내원 당일 시행한 KOH 습식도말염색검사상 균사가 발견되어 보호자의 도움하에 0.5% Moxifloxacin 점안액과 함께 Amphotericin B 점안액 0.125 mg/mL을 매시간마다 투여하고 병변 부위를 관찰하였다. 치료 시작 후 점진적인 상피병변 및 기질침윤의 감소를 보였고, 배양검사상 *Candida albicans*, *Staphylococcus haemolyticus* 및 *Streptococcus parasanguis*가 동반 동정되어 칸디다 및 세균 복합 각막염으로 진단하였다. 치료 2주째, 각막 상피가 대부분 치유되어 퇴원하여 외래 경과 관찰하였으며 최종 관찰 시 최대교정시력은 0.04로 호전을 보였다(Fig. 2B).

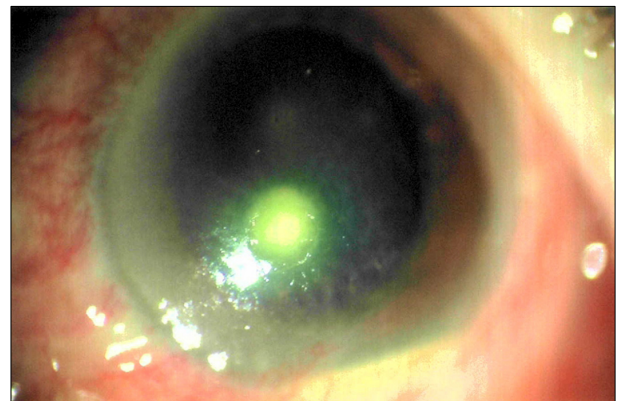


Figure 3. Case 3. The left eye showing 4.5 mm² sized epithelial defect, associated deep stromal infiltration, hypopyon and multiple filaments at the initial visit.

증례3

69세 여자가 내원 15일전부터 발생한 좌안의 시력감소 및 통증을 주소로 내원하였다. 환자 10년 전부터 당뇨약을 복용 중이며 1년전 뇌경색으로 치료받은 기왕력이 있었고, 약 6개월 전 좌안에 단순포진각막염으로 치료받은 적이 있었다. 내원시 최대교정시력은 우안 0.6, 좌안 안전수지 50 cm였고, 세극등현미경검사상 좌안 각막 중심 주변부에 4.5 mm² 크기의 원형 상피결손과 심층 기질침윤이 관찰되었으며 상피결손부 주변의 잔섬유 및 1.0 mm 높이의 전방축농이 동반되었다(Fig. 3). 내원 당일 각막병변에 대하여 도말염색 및 배양검사를 시행하였고, KOH 습식도말염색검사상 음성으로 나왔으나 진균 각막궤양을 배제할 수 없어 0.5% Moxifloxacin 점안액과 함께 Amphotericin B 점안액 0.125 mg/mL을 매시간마다 투여하였다. 치료 시작 후 일시적인 상피병변 및 각막침윤의 증가를 보였으나 내원 3일째부터 상피결손과 기질침윤의 크기 및 전방축농의 높

이가 감소하였다. 배양검사상 *Candida albicans* 및 *Staphylococcus haemolyticus*가 동반 동정되어 칸디다 및 세균 복합 각막염으로 진단하였다. 약 2주 후 상피결손이 현저히 호전되고 최대교정시력 0.3까지 상승하여 퇴원 후 외래 경과하던 중 1개월 뒤 최대교정시력이 다시 안전수지 10 cm로 감소하고 기존 상피결손부위의 각막 얇아짐 및 각막내피판과 함께 각막하층의 새로운 광범위한 상피결손 및 0.7 mm 높이의 전방축농이 발생하였다. 재입원 후 0.5% Moxifloxacin 점안액, 5% Natamycin 점안액(Natacyn®, Alcon, Fort Worth, USA) 및 Amphotericin B 점안액 0.125 mg/mL을 매시간마다 점안하였으나 상피결손부위가 호전되지 않고 전방축농도 증가하여 2차례 전방내 Voriconazole 주입술을 시행하고 5% Natamycin 점안액을 Voriconazole 점안액 0.02 mg/mL으로 교체하여 점안하였다. 입원치료 1주 후부터 상피결손 및 기질침윤은 점차 호전되고 전방축농도 감소하여 1개월 뒤 퇴원하였으나 각막 얇아짐 부위에서 임박한 각막 천공 소견 보여 3개월 뒤 타병원에서 전층각막이식술을 시행 받았다. 최종 경과 관찰 시 최대교정시력은 안전수지 50 cm 였다.

고 찰

칸디다와 세균 복합 각막염은 매우 드물며 정확한 발병 기전이 아직 밝혀진 바 없다. 이는 아마도 칸디다 각막염의 발생 빈도 자체가 낮으며, 더욱이 세균까지 복합되는 경우는 더욱 가능성이 낮기 때문일 것이다. 칸디다 각막염의 위험 인자로는 고령, 과거 안질환의 기왕력, 각막 수술의 기왕력, 노출성 각막염, 만성 각막염, 만성적 스테로이드 사용, 그리고 면역결핍 질환 등이 보고되었다.¹ 본 증례들에서 환자 대부분은 고령이었고 다양한 각막염의 기왕력을 가지고 있었다. 한 증례의 경우(case 2) 예외적으로 나이가 젊었으나 배내장 수술 기왕력이 있었으며 다운 증후군 환자임을 고려할 때, 상대적으로 청결하지 못한 위생관리가 위험인자로 작용했음을 추측할 수 있다.

칸디다와 세균의 복합 각막염은 다른 감염각막염과 혼동되는 경우가 많아 진단하기 어려울 수 있다. 전형적인 칸디다 각막염의 임상적 특징은 *Staphylococcus aureus* 각막염 혹은 *Streptococcus pneumoniae* 각막염 등의 그람 양성 세균각막염과 유사하여, 분명한 가장자리 경계와 확장되고 분리된 각막기질의 황백색 화농을 가진 작은 난원형 궤양을 주로 보인다. 본 증례 중 *Streptococcus* 혹은 *Staphylococcus* 등의 그람 양성 세균이 4예(80%)로 가장 빈번하게 칸디다와 복합 동정되었으며, 임상 양상을 관찰하였을 때 비교적 둥글고 분명한 경계를 띄면서 백색 기질침윤이 저명하고

전방염증이 심하여 때때로 전방축농이 동반되는 소견을 공통적으로 나타내었다. 즉 칸디다 각막염에 세균이 복합되는 경우 주로 그람 양성 세균이 동반되며, 칸디다와 그람 양성 세균의 복합 각막염은 전형적인 칸디다 혹은 그람 양성 세균 각막염의 임상양상과 유사하게 나타날 수 있다. 따라서 전형적인 그람 양성 세균 각막염 혹은 칸디다 각막염이 의심되는 경우 칸디다 및 세균 복합 각막염의 가능성을 함께 생각하여야 한다. 하지만 칸디다 각막염은 기존의 안염증성 질환이나 안구조의 심한 변질로 안구표면의 방어기전이 저하된 각막에서 발생하는 기회감염이기에 임상양상은 선행 질환에 따라 다양하게 비전형적으로 나타날 수 있으며, 복합감염되는 세균도 또한 그람 양성이 아닐 수 있으므로 칸디다 및 세균성 복합 각막염의 임상 특징을 정확히 명시하기는 어렵다.

최근 연구들은 감염각막염에서 복합 감염이 상당한 비중을 차지함을 보여준다. Kim et al⁵은 감염각막염에서 복합 감염의 비율을 9.6%로 보고하였으며, Sun et al⁶은 15.5%로 보고한 바 있다. 복합 각막염의 치료에 있어서 각 병원체에 상응하는 효과적인 약제가 동시에 사용되지 않을 경우 그 약제가 일부 병원체에 효과적이라도 전체적인 치료 결과는 좋지 못할 것이며, 이는 의사를 더욱 혼란스럽게 만들 수 있다. 더욱이 각막염의 초기 치료에 항진균제를 쓰는 경우는 흔하지 않기에, 복합 병원체에 진균이 포함되어 있을 경우 적절한 치료는 더욱 지연될 수 있다. 따라서 감염 각막염에서 초기 치료가 실패할 경우 복합 감염의 가능성을 항상 염두에 두어야 하며, 적절한 도말 염색 및 배양의 반복검사를 고려해야 한다. 하지만 도말 염색 검사는 시간이 적게 소요되는 대신 위음성의 가능성이 있으므로 의사는 초진 시 환자의 임상 양상을 가장 중요히 생각하면서 예상하는 균주에 대한 경험적 치료를 시작하며, 치료 경과를 주의 깊게 살펴보아야 한다. 또한 칸디다와 세균 복합각막염의 증례가 현실적으로 매우 낮은 만큼, 칸디다와 세균이 복합 동정된 경우 항상 오염에 의한 동정 양성 가능성을 배제해야 한다. 오염의 가능성을 배제하기 위하여 의사는 가능한 엄격한 멸균 환경하에서 검체를 채취하여 도말 염색 및 배양검사를 시행해야 하며, 복수의 배지에 검사를 시행하여 동일한 결과가 나오는지 비교함으로써 오염의 가능성을 낮출 수 있다. 본 증례 중 3명 3안에서는 초진 시 시행한 복수의 배양검체에서 동일한 결과를 보여 칸디다와 세균 복합각막염을 확진할 수 있었으며, 나머지 2명 2안의 경우 초진 시 시행한 검사상 음성이었으나 치료에 대한 반응 평가 및 재배양을 통해 칸디다와 세균 복합각막염을 확진할 수 있었다.

앞서 언급했듯이 본 증례 중 4명 4안에서 국소적 및 전신

적 약물 치료에 반응을 보이지 않아 수술적 치료를 시행하였으나 최종 시력은 안전수치 혹은 그 이하였다. 이는 칸디다와 세균 복합 각막염이 일반적으로 예후가 좋지 않다는 것을 보여준다.

각막에는 정상적으로 그람 양성 포도알균이 상재균으로 존재하며 만성적인 각막표면질환에서 칸디다 각막염이 정상 각막의 상재균에 의해 촉진될 수 있다는 점을 고려할 때, 칸디다와 세균 복합 각막염은 안구표면의 방어기전이 저하된 각막에서 칸디다에 의한 기회감염에 이차적으로 병발된 세균 각막염이 그 원인으로 생각한다.

본 증례들을 통해 만성적으로 안구표면의 방어기전이 저하된 각막에서의 감염각막염의 임상 양상이 비전형적이거나 표준치료에 반응하지 않을 경우, 칸디다와 세균에 의한 복합 각막염의 가능성을 고려해야 한다.

참고문헌

- 1) Hassan HM, Papanikolaou T, Mariatos G, et al. *Candida albicans* keratitis in an immunocompromised patient. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1211-5.
- 2) Sun RL, Jones DB, Wilhelmus KR. Clinical characteristics and outcome of *Candida* keratitis. *Am J Ophthalmol* 2007;143:1043-5.
- 3) Ahn M, Yoon KC, Ryu SK, et al. Clinical aspects and prognosis of mixed microbial (bacterial and fungal) keratitis. *Cornea* 2011;30:409-13.
- 4) Kim JH, Shin HH, Song JS, Kim HM. Infectious keratitis caused by *Stenotrophomonas maltophilia* and yeast simultaneously. *Cornea* 2006;25:1234-6.
- 5) Kim JY, Yoon KC, Park YG, et al. Age-related clinical analysis of infectious keratitis in two tertiary centers. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:927-34.
- 6) Sun HJ, Lee JY, Kim SY, Jung MS. Clinical features of infectious keratitis in west coast area of chungcheongnam-do, Korea. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:658-63.

=ABSTRACT=

A Report of Five Cases of Mixed Candida and Bacterial Keratitis

Young Hoon Yang, MD, In Cheon You, MD

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

Purpose: To report the clinical manifestations and prognoses in 5 cases of mixed *Candida* and bacterial keratitis and present a literature review on mixed fungal and bacterial keratitis.

Case summary: Five eyes of 5 patients (1 male, 4 female) diagnosed as mixed *Candida* and bacterial keratitis by corneal smear and culture were included in the present study. Patient mean age was 62.80 years. All patients had preexisting ocular or systemic conditions as predisposing factors for mixed *Candida* and bacterial keratitis. The most common *Candida* species isolated was *Candida albicans* (3 eyes, 60%), while *Staphylococcus* (3 eyes, 60%) was the most common mixed bacterial species. The average size of ulceration was 7.02 mm². In 2 eyes (40%), the lesions were located at the corneal center. The depth of the infiltration was significant in all cases, and hypopyon was present in 2 eyes (40%). On the initial visit, the visual acuity was counting fingers or worse in all cases. Four eyes (80%) unresponsive to the topical and systemic treatment underwent surgical intervention but only 1 eye (20%), which had responded to the topical and systemic treatment, showed acuity improvement of more than 1 line on the final visit.

Conclusions: In managing chronically compromised cornea, the possibility of mixed infections with *Candida* and bacterial organisms should be considered as keratitis shows poor prognosis.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(5):818-822

Key Words: Bacteria, *Candida* species, Clinical aspect, Mixed keratitis, Prognosis

Address reprint requests to **In Cheon You, MD**

Department of Ophthalmology, Chonbuk National University Hospital

#20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 561-712, Korea

Tel: 82-63-250-1996, Fax: 82-63-250-1960, E-mail: You2ic@paran.com