

반복된 단순포진 각막염의 반흔에 발생한 포마 그로메라타 진균각막염 1예

A Case of *Phoma glomerata* Keratitis Occurred in Recurrent Herpes Simplex Keratitis Cicatrix

전종화¹ · 류남희² · 장성동¹

Jong Hwa Jun, MD¹, Nam Hee Ryoo, MD², Sung Dong Chang, MD, PhD¹

계명대학교 의과대학 동산의료원 안과학교실¹, 계명대학교 의과대학 동산의료원 진단검사의학교실²

Department of Ophthalmology, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine¹, Daegu, Korea
Department of Laboratory Medicine, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine², Daegu, Korea

Purpose: To report a case of *Phoma glomerata* keratitis occurring in recurrent herpes simplex keratitis cicatrix.

Case summary: A 63-year-old male patient was admitted to our hospital with complaints of abrupt visual deterioration and ocular pain in his left eye. He was treated for recurrent herpes simplex keratitis in the same eye 12 years prior. Because central desmatocoele was observed as a result of advanced corneal stromal melting, Gram staining, Potassium Hydroxide (KOH) mount, and culture were performed in corneal scrape specimens. On microbiological evaluation, a *Phoma* species was detected and *Phoma glomerata* was diagnosed using DNA sequencing method. Two consecutive amniotic membrane transplantations were performed with topical antifungal agents. The lesion was not improved when using topical amphotericin B and natamycin eyedrops, thus fluconazole eyedrops were used additionally. The corneal infection was resolved with central thick opacification.

Conclusions: In the present case, herpetic keratitis was the main underlying causative factor because the patient had no past history of trauma. When diverse appearances of keratitis occur in herpes simplex keratitis patients, clinicians need to consider the concurrence of fungal infection, especially *Phoma glomerata*, a rare fungal organism.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(8):1229-1232

Key Words: Cicatrix, Herpes simplex, Keratitis, *Phoma glomerata*, Recurrent

Phoma 균종은 전세계적으로 널리 분포하는 무성생식 토 양진균으로 식물의 병원균이며 인체에서 감염을 일으키는 경우는 극히 드문 것으로 알려졌다. 약 2,000여 종 중 *Phoma glomerata*를 포함한 10여 종이 인체 및 동물감염을 일으키는 것으로 보고되어 있고 약 14예의 인체감염이 보

고되었으나 안감염은 각막염과 안내염의 각 1예만이 보고 되어 있을 만큼 극히 드문 것으로 알려졌다.¹⁻¹⁵ 안감염은 보고된 2예 모두 안외상 후 발생하였고 각막염의 경우 병변 부위에 특징적인 갈색의 색소 침착이 관찰되며 치료 중 천공에 의해 전층각막이식술이 필요하였다.¹⁴ 안내염의 경우 관통외상 후 발생하여 amphotericin B 치료에 반응이 없었으나 voriconazole 안내주사에 의해 성공적으로 치료하였다고 보고하기도 하였다.¹⁵

저자들은 국내에서 보고된 바 없는 *Phoma glomerata*에 의해 발생한 중증의 각막궤양을 경험하였다. 또한 이는 단순포진 각막염 진단 후 재발과 완화를 반복했었던 환자에서 외상의 병력 없이 발생하여 매우 빠른 진행과 불량한 예후를 보였기에 이의 임상양상과 경과를 보고하고자 한다.

■ Received: 2014. 1. 3. ■ Revised: 2014. 2. 10.

■ Accepted: 2014. 6. 24.

■ Address reprint requests to **Sung Dong Chang, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Keimyung University Dongsan Medical Center, #56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea
Tel: 82-53-250-7702, 7708, Fax: 82-53-250-7705
E-mail: changsd@dsmc.or.kr

증례보고

63세 남자환자가 내원 1주 전부터 발생한 좌안의 급격한 시력저하와 안통으로 내원하였다. 환자는 내원 12년 전 본원 안과에서 좌안의 단순포진각막염으로 치료받았던 병력이 있었고 동일 안에 발생한 상이측 망막분지정맥폐쇄로 레이저광응고술을 받은 후 추적 소실되었다. 이후 환자는 좌안의 반복된 안통과 간헐적 시력저하가 있어 불규칙하게 치료받았다. 과거력상 수년 전에 당뇨병을 진단받았으나 투약 없이 지냈고, 6개월 전부터는 경구혈당강하제를 투약하였으나 조절되지 않는 상태였다.

좌안의 시력은 안전수동으로 교정되지 않았고 중증의 결막충혈과 주변부의 상피하 및 기질의 혼탁과 신생혈관이 관찰되었다. 각막중심부의 상하방향으로 깊고 넓은 기질의 고랑이 형성되어 있었고 5.0×5.0 mm 크기의 넓은 상피결손이 관찰되었으며 이측부에 기질융해에 의한 데스메막류가 발생하였다(Fig. 1A). 각막 전방부의 혼탁과 심한 기질 침윤으로 인해 전방내 염증소견은 관찰이 불가능하였다. 입원하에 각막찰과표본의 그람 염색, Potassium Hydroxide

(KOH) 도말 검사, 균 배양검사를 시행하였다. 초기에는 단순포진각막염의 이차적 세균각막염을 의심하였고 흔한 원인균인 *staphylococcus*와 *pseudomonas*에 대해 효과가 있는 moxifloxacin (Vigamox®, Alcon, TX, USA)안약의 경험적 항생제 요법을 시행하고 Acyclovir (Herpecid®, Samil, Korea)안연고를 4시간 간격으로 점안하였다. 입원 3일째에 병변부의 기질융해가 지속적으로 진행되는 양상을 보여 일시 및 영구양막이식술을 시행하였다. 술 후 4일경부터는 양막 아래로 불규칙한 경계를 가지는 갈색색소침착이 관찰되었으며 이후 조금씩 넓어지는 양상을 보였다. 당시 기질 융해에 의해 각막중심부가 앞쪽으로 돌출되었으며 주변부 세포침윤도 증가하는 양상을 보였다(Fig. 1B, C). 술 후 10일째에 진균 배양검사에서 *Phoma* 균종이 확인되었고 gene sequencing을 통해 *Phoma glomerata*로 최종 확진되어(Fig. 2) Natamycin 0.2% (Natacyn®, Alcon, TX, USA)안약을 2시간 간격으로 추가하여 점안하였다. 점안 3일 후부터 상피결손과 세포침윤은 빠르게 감소하며 환자의 통증도 감소하였고 첫 양막이식술 후 3주째에 상피결손은 절반 이하로 감소되어 호전 양상을 보였으나 기질융해는 지속되어 영구양막이식편의

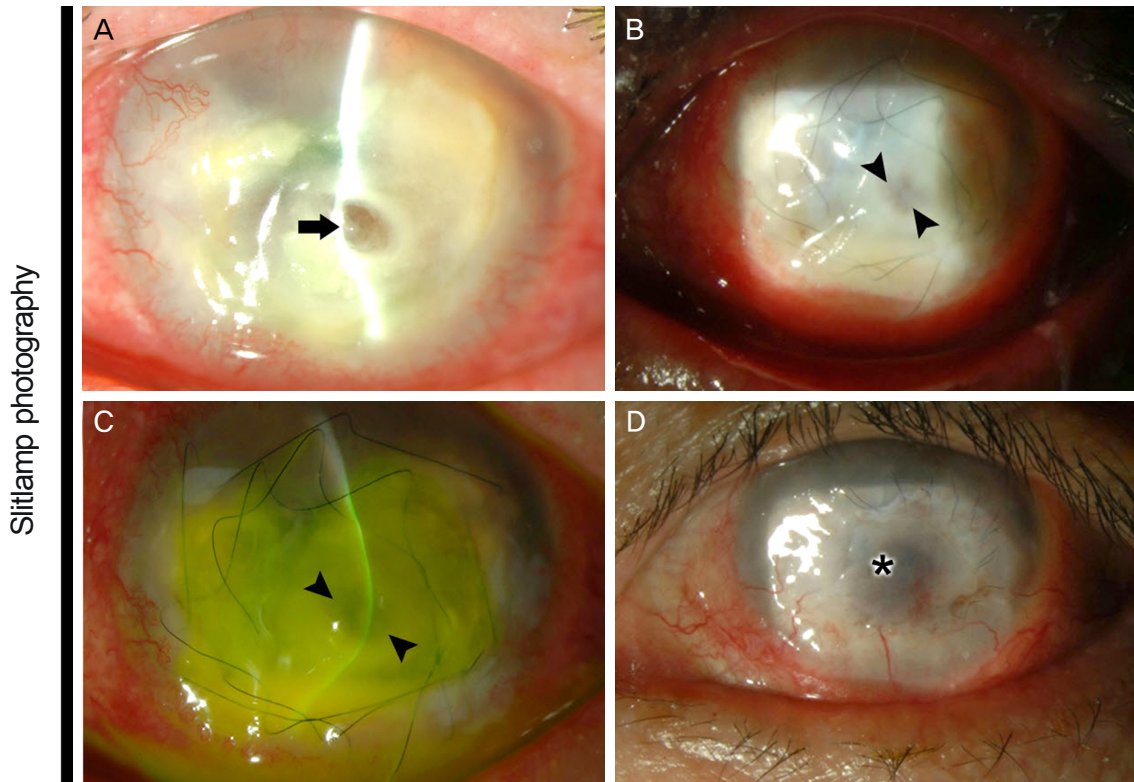


Figure 1. Slit lamp photography of *Phoma glomerata* keratitis. (A) At initial presentation, descemetocoele due to progressive stromal melting was seen at the inferotemporal cornea. Deep and wide circular sulcus was observed around the descemetocoele (arrow). (B) and (C) Postoperative 4 days after transplantation of amniotic membrane, dark-brown pigmentations appeared around the corneal lesion (arrow heads). Thinned and protruded cornea were obvious by slit-beam observations. (D) Postoperative 3 months, the lesion was completely healed, but central corneal pigmentation was remained (asterisk).

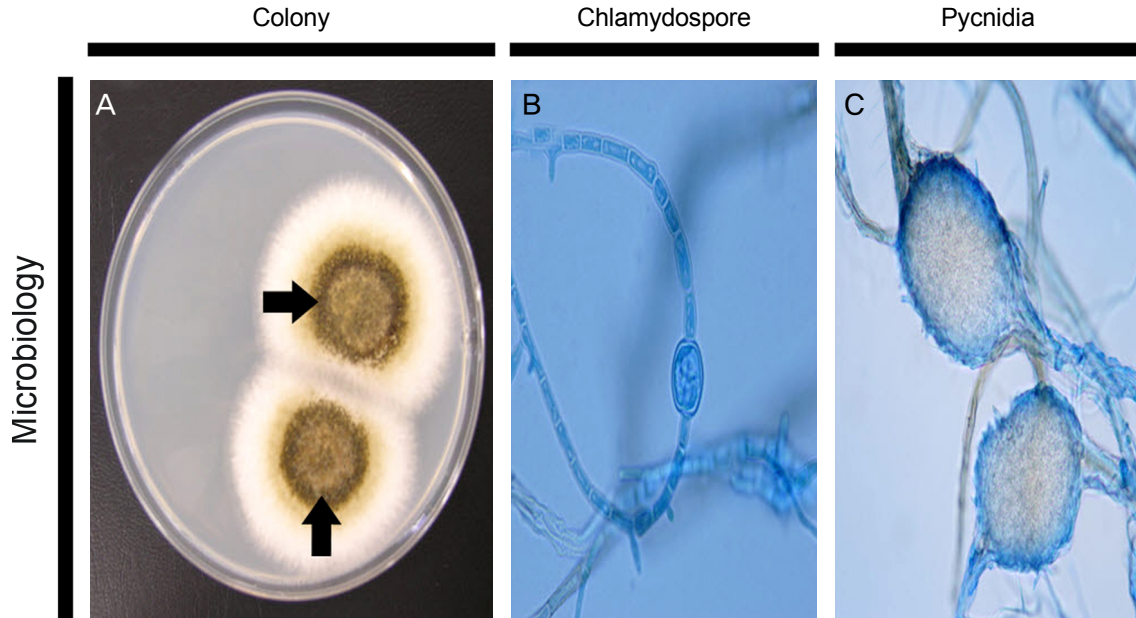


Figure 2. Microbiological findings of *Phoma glomerata* keratitis. (A) The colony of *Phoma glomerata* on Sabouraud dextrose agar at 25°C for 6 days. Grayish-brown, broadly spreading colonies with sparse aerial mycelium were seen (arrows). (B) Microscopic finding of *Phoma glomerata* (lactophenol cotton blue stain, ×1000) Chlamydospore, (C) pycnidia.

천공이 발생하였다. 재차 일시 및 영구양막이식술을 시행 후 0.125% amphotericin B (Fungizone®, BMS, Korea)와 0.2% fluconazole (Diflucan®, Pfizer, France) 조제 안약을 2 시간 간격으로 Natamycin 안약에 추가하여 사용하였고 술 후 5일째에 상피결손은 빠르게 감소하였다. 술 후 3개월째에 병변은 각막전반부에 큰 혼탁과 비교적 명확한 경계를 보이는 갈색색소침착을 남긴 상태로 안정되었으며 시력은 안전수동에서 호전되지 않았다(Fig. 1D).

고 찰

Phoma 균종은 토양과 식물에 널리 분포하는 흔한 진균의 하나로 인체에서는 주로 수족부와 안면부의 노출된 부위에 외상에 의한 진균의 조직 내 직접접종이 감염의 주요 발생원인으로 알려졌고 드물게 면역저하자에서는 기회 감염을 일으킬 수 있는 것으로 보고되어 있다.¹² 안감염의 경우 보고된 두 증례 모두 외상에 의한 진균의 조직 내로 직접 접종이 주요 감염원인으로 여겨지나 본 증례의 경우는 이와 다르게 직접적인 안외상의 병력이 없어 이전에 보고된 증례와 차이를 보였다.^{14,15} 다만 본 증례의 경우 특징적으로 12년간 반복된 동일 안의 단순포진 각막염의 과거력이 있었다. 단순포진각막염의 경우 진균감염의 이차감염이 매우 드물게 발생하나 *Acremonium*, *Paecilomyces* 등에 의한 각막감염이 보고된 바 있고 이는 지속적인 상피결손과

단순포진바이러스에 의한 면역각막염에서 점안 및 전신적 스테로이드 제제의 사용에 따른 각막 면역저하 및 상피결손의 치유 지연, 만성적으로 반복된 각막염에 의한 각막지각저하 등에 의한 것으로 알려졌다.¹⁶⁻¹⁸ 또한 수년간 당뇨에 대한 투약을 하지 않았었고 투약 후에도 혈당이 제대로 조절되지 않았기 때문에 이에 의한 면역저하와 상처치유저하 등이 본 증례에서 외상 없이도 *Phoma*에 의한 각막감염을 가능케 한 요인이 되었을 것으로 생각한다.

특징적으로 본 증례의 경우 감염성병변의 중심부에 갈색의 질고 작은 색소침윤이 발생하여 그 크기가 점차로 증가되는 양상을 보였고 균동정의 집락에서도 갈색의 색소침착이 관찰되어 이전의 보고와 일치되는 양상을 보였다(Fig. 1B, D, 2).^{13,14} 이는 초기의 경과 중에도 관찰되어 *Phoma* 각막감염의 특징적인 임상양상으로 생각할 수 있겠다. 다만, 이는 dematiaceous 진균감염에서도 관찰될 수 있는 만큼 임상적인 해석에는 유의하여야 하겠다.

치료는 보고된 생체 외 실험에서는 itraconazole 및 fluconazole 등이 감염에 효과적인 것으로 알려졌으나 이전 각막염 증례의 경우 임상경과가 자세히 기록되어 있지 않고 내과적 치료에 실패하여 감수성 있는 약제를 알 수는 없었다.^{10,14} 본 증례의 경우 일차적으로 natamycin 안약 사용 후 임상양상의 급속한 호전을 보였고 보고된 안내염 증례의 경우 amphotericin B에는 반응이 없었고 비록 본 증례에서는 사용하지 않았으나 voriconazole 안내주사에 호전을 보

였던 것으로 보아 natamycin 또는 voriconazole을 일차약제로 사용함이 적절할 것으로 생각한다.¹⁵ 다만, 감수성 있는 약제의 사용 이후에도 진균의 사멸 시 유리되는 진균내 독소에 의한 기질의 소실이 일어날 수 있을 것으로 생각하며 이 경우 양막이식술과 같은 수술적 치료의 적극적인 고려가 필요할 수도 있을 것이다.

임상적으로 단순포진각막염이 의심될 경우 경험적 항바이러스제를 사용하면서 이차감염예방을 위해 항생제 안약을 점안하는 것이 보통이나 본 증례와 같이 진균감염의 경우는 비용적 측면과 각막독성 등으로 인해 예방적 항진균제의 사용이 제한된다. 또한 각막혼탁이 산재되어 있는 경우가 많아 특징적인 깃털모양 침윤을 관찰하는 것이 쉽지 않다. 따라서 단순포진 바이러스에 의한 각막염 환자의 질 환경과 중 치료경과가 지연되거나 기존의 감염경과와 다른 양상을 보일 경우 반드시 이차적인 균 각막염의 병발을 고려하여야 하고 이는 세균각막염뿐만 아니라 진균각막염 또한 가능하며 매우 나쁜 예후를 가질 수 있음을 염두에 두고 치료에 임하여야 하겠다.

REFERENCES

- 1) Zaitz C, Heins-Vaccari EM, de Freitas RS, et al. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Phoma cava*. Report of a case and review of the literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1997;39:43-8.
- 2) Baker JG, Salkin IF, Forgacs P, et al. First report of subcutaneous phaeohyphomycosis of the foot caused by *Phoma minutella*. *J Clin Microbiol* 1987;25:2395-7.
- 3) Bakerspigel A. The isolation of *phoma hibernica* from a lesion on a leg. *Sabouraudia* 1970;7:261-4.
- 4) Bakerspigel A, Lowe D, Rostas A. The isolation of *phoma eupyrena* from a human lesion. *Arch Dermatol* 1981;117:362-3.
- 5) Dooley DP, Beckius ML, Jeffery BS, et al. Phaeohyphomycotic cutaneous disease caused by *Pleurophoma* in a cardiac transplant patient. *J Infect Dis* 1989;159:503-7.
- 6) Gordon MA, Salkin IF, Stone WB. *Phoma* (Peyronellaea) as zoopathogen. *Sabouraudia* 1975;13:329-33.
- 7) Hirsh AH, Schiff TA. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by an unusual pathogen: *Phoma* species. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:679-80.
- 8) Oh CK, Kwon KS, Lee JB, et al. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Phoma* species. *Int J Dermatol* 1999;38:874-6.
- 9) Rai MK. *Phoma sorghina* infection in human being. *Mycopathologia* 1989;105:167-70.
- 10) Rosen T, Rinaldi MJ, Tschen JA, et al. Cutaneous lesions due to *Pleurophoma* (*Phoma*) complex. *South Med J* 1996;89:431-3.
- 11) Shukla NP, Rajak RK, Agarwal GP, Gupta DK. *Phoma minutispora* as a human pathogen. *Mykosen* 1984;27:255-8.
- 12) Stone MS, Rosen T, Clarridge J. Phaeohyphomycosis due to coelomycetes organisms. *Int J Dermatol* 1988;27:404-5.
- 13) Young NA, Kwon-Chung KJ, Freeman J. Subcutaneous abscess caused by *Phoma* sp. resembling *Pyrenochaeta romeroi*: unique fungal infection occurring in immunosuppressed recipient of renal allograft. *Am J Clin Pathol* 1973;59:810-6.
- 14) Rishi K, Font RL. Keratitis caused by an unusual fungus, *Phoma* species. *Cornea* 2003;22:166-8.
- 15) Errera MH, Barale PO, Nourry H, et al. Usefulness of voriconazole in treatment of *Phoma glomerata* after penetrating injury. *J Fr Ophthalmol* 2008;31:62-6.
- 16) Malecha MA, Tarigopula S, Malecha MJ. Successful treatment of *Paecilomyces lilacinus* keratitis in a patient with a history of herpes simplex virus keratitis. *Cornea* 2006;25:1240-2.
- 17) Rodriguez-Ares T, De Rojas Silva V, Ferreiros MP, et al. *Acremonium* keratitis in a patient with herpetic neurotrophic corneal disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:107-9.
- 18) Boisjoly HM, Pavan-Langston D, Kenyon KR, Baker AS. Superinfections in herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol* 1983;96:354-61.

= 국문초록 =

반복된 단순포진 각막염의 반흔에 발생한 포마 그로메라타 진균각막염 1예

목적: 반복된 단순포진각막염 후 각막반흔에 발생한 *Phoma glomerata* 진균각막염 1예를 경험하고 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 좌안에 반복된 단순포진각막염으로 치료받던 63세 남자환자가 1주 전부터 발생한 좌안의 급격한 시력저하와 안통으로 내원하였다. 세극등현미경검사상 각막기질층해가 급격히 진행되어 각막의 하이촉부에 원형의 깊은 고랑이 발생하였고 그 중심부에는 데스메막류가 관찰되었다. 각막찰과표본의 그람 염색, KOH 도말 검사 및 배양검사를 시행하였고 배양검사상 *Phoma* 균종이 의심되었다. DNA sequencing 검사법상 *Phoma glomerata*로 확진되었으나 환자는 각막천공에 의해 2차례 양막이식술을 시행 받았고 natamycin 점안 항균제를 사용하면서 amphotericin B와 fluconazole 점안 항균제를 추가로 사용한 끝에 병변은 호전되었다.

결론: 본 증례는 외상의 과거력이 없어 단순포진각막염의 기저질환이 주요 발병요인으로 생각한다. 단순포진각막염 환자에서 기존과 다른 양상의 각막염이 발생할 경우 진균각막염의 병발 가능성을 생각하여야 하며 *Phoma glomerata*와 같은 드문 균주에 의한 기회감염도 고려하여야 한다.

(대한안과학회지 2014;55(8):1229-1232)