

수술적 치료와 암포테리신 병용요법 후 포사코나졸로 완치된 비안와형 뮤코르진균증

Successful Treatment of Rhino-Orbital Mucormycosis with Posaconazole after Combination of Surgical Treatment and Amphotericin B

김병문 · 김근해

Byung Moon Kim, MD, Keun Hae Kim, MD, PhD

대구가톨릭대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: To report a case of rhino-orbital mucormycosis successfully treated by posaconazole salvage therapy after a surgical intervention combined with amphotericin B treatment.

Case summary: A 57-year-old female with uncontrolled diabetes mellitus presented to our department with left periorbital swelling and pain for 3 days. At initial presentation, complete ptosis, complete external ophthalmoplegia, and exophthalmos of 6 mm were observed in the left eye. Pupillary reflex was absent in the left eye. Orbital magnetic resonance imaging showed left focal maxillary sinusitis and left posterior orbital inflammatory infiltration with left optic nerve involvement. Nasal endoscopic examination showed black eschar in both nasal cavities. Histopathological examination of the involved nasal cavities showed non-septated fungal hyphae with blunt-angle branching, thus rhino-orbital mucormycosis was diagnosed. The patient underwent a lid-sparing subtotal exenteration, wide endonasal debridement of the nasal necrotic tissues, and intravenous injections of amphotericin B for 7 weeks. The patient continued to receive oral posaconazole salvage therapy for 6 months and was successfully treated. At the 44-month follow-up, recurrence was not observed, and the patient is wearing a new type of silicone oculofacial prosthesis.

Conclusions: Rhino-orbital mucormycosis is an aggressive, opportunistic fungal infection that is life-threatening despite exenteration and amphotericin B treatment. Sequential use of oral posaconazole as salvage therapy may be helpful for a successful treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(6):956-960

Key Words: Mucormycosis, Oculofacial prosthesis, Posaconazole, Salvage therapy

- Received: 2015. 2. 6. ■ Revised: 2015. 5. 7.
- Accepted: 2015. 5. 12.
- Address reprint requests to **Keun Hae Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Daegu Catholic University
Medical Center, #33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu
705-718, Korea
Tel: 82-53-650-4148, Fax: 82-53-627-0133
E-mail: kimkh@cu.ac.kr

* This study was presented as an e-poster at the 109th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2013.

뮤코르진균증은 드물지만 종종 사망에 이를 수 있는 치명적인 급성 진균감염증으로 조절되지 않는 당뇨병, 후천성 면역결핍증, 장기이식 등 면역기능이 저하된 환자에서 주로 발생한다. 생존율은 치료하지 않으면 3%에 불과한데, 약물치료만 시행한 경우 61%, 수술적 치료만 시행한 경우 57%, 두 가지를 병행한 경우 70%의 생존율을 보인다고 한다.¹ 비안와형 뮤코르진균증은 수일 내에 코결막에서 안와, 두개 내까지 매우 빠르게 진행할 수 있으므로 빠른 진단과 치료가 필요하다. 일차치료제로 암포테리신 B가 사용되지

© 2015 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

만, 단독요법으로는 예후가 불량할 수도 있고 약제의 신독성 및 주위 부작용이 많다고 알려져 있다.² 이를 줄이기 위해 리포소말 암포테리신 B가 사용되고 있고, 최근에는 포사코나졸의 사용이 많이 보고되고 있다.^{3,4}

국내에서는 비안와두부형 뮤코르진균증을 포사코나졸로 치료한 경우가 2예 보고되었는데, 1예는 수술적 치료 없이 암포테리신 B 단독요법만으로 실패해 포사코나졸 구제요법으로 완치하였고, 다른 1예는 암포테리신 B 치료에 비안와 병변은 호전되었으나 두개 내 농양이 발생하여 신경외과적 수술과 암포테리신 B 병행요법을 시행한 후 포사코나졸을 연속적으로 사용하여 치료하였다고 한다.^{5,6} 저자들은 비안와형 뮤코르진균증으로 진단되어 비강 내 괴사조직 제거술과 부분 안와내용물 제거술을 동시에 시행하고 7주간 암포테리신 B로 병행치료를 하였으나 남은 병변이 주위로 천천히 퍼지는 양상을 보여 포사코나졸 구제요법을 6개월간 시행하여 완치한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께

보고하고, 부분 안와내용물 제거술 후 사용한 새로운 형태의 눈얼굴보형물도 함께 소개하고자 한다.

증례보고

당뇨병성 케톤산증으로 본원 응급실을 방문한 57세 여자 환자가 좌측 안와 주위의 부종과 통증이 3일간 지속되어 안과에 의뢰되었다. 2년 전에 당뇨병으로 진단 받은 후 약물치료 중으로 내원 시 당뇨병성 케톤산증 상태였다. 최대 교정시력은 우안 0.8, 좌안 0.08이었고 좌안의 동공빛반사는 전혀 없었다. 좌안의 심한 결막부종, 완전 눈꺼풀처짐과 전체 눈근육마비가 관찰되었으며, 좌안의 6 mm 안구돌출이 있었다(Fig. 1). 안와 자기공명영상에서 국소적인 좌측 위턱골염 소견과 좌측 뒤쪽 안와의 침윤 소견이 있었으며 시신경관 및 시신경초를 따라서 조영증강을 보이고 안와쪽 지 주변의 안와 지방의 침윤소견이 관찰되었으나 해면정맥



Figure 1. Nine-cardinal photographs at the first visit showing total ophthalmoplegia and conjunctival chemosis of the left eye.

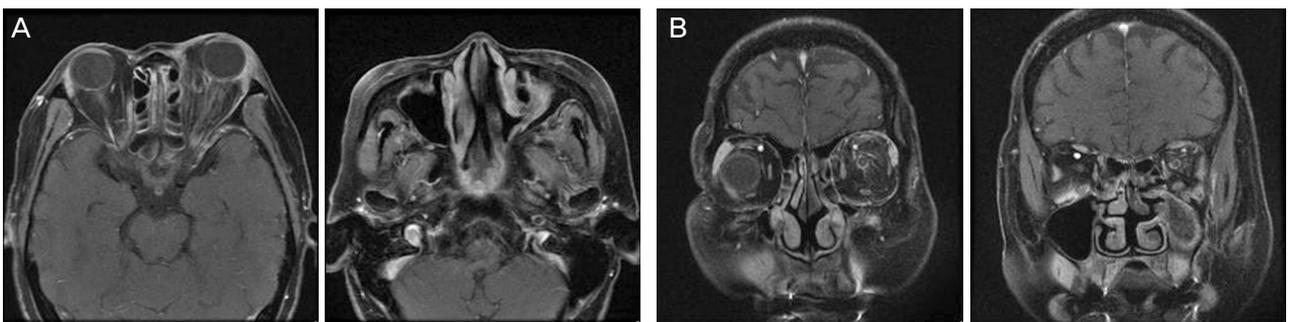


Figure 2. Postcontrast (A) axial and (B) coronal orbital magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated heterogenous enhancement of the left posterior orbit and the left maxillary sinusitis.

굴의 혈전은 없었다(Fig. 2). 좌측 안와 및 위턱굴의 진균성 감염이 의심되어 코 내시경 검사를 시행하였고, 양측 비강 내에 검은색 괴사딱지가 관찰되어 조직검사를 시행하였다(Fig. 3). Periodic acid Schiff (PAS) 염색과 Grott-Gomori methenamine-silver nitrate (GMS) 염색상 증격이 없고 둔각을 이루며 가지를 치는 균사를 관찰하여 비안와형 뮤코르진균증으로 진단하였다(Fig. 4). 먼저 암포테리신 B를 60 mg/day 정맥주사하였고, 좌측 눈꺼풀 보존 부분 안와내용 제거술과 코안 괴사조직의 광범위한 내시경하 제거술을 시행하였다. 제거된 괴사조직에는 거의 대부분의 코중격, 양측 앞뒤 별집굴, 좌측 나비굴의 앞아래 벽이 포함되었고 수술 중 암포테리신 B로 수술 부위의 세척술도 시행하였다. 이때 코 분비물을 채취하여 진균 배양검사를 시행하였는데, *Rhizopus orizae*가 나왔다. 수술 후 엄격한 혈당 조절을 병

행하면서 암포테리신 B를 90 mg/day로 증량하여 약 2주간 정맥주사하였고, 이후 신기능 저하로 리포소말(liposomal) 암포테리신 B 300 mg/day를 5주간 정맥주사하였다. 이후 시행한 안와 자기공명영상에서 남은 병변이 천천히 주위로 퍼지는 양상을 보여 경구용 포사코나졸 400 mg을 하루 2회 6개월간 사용하였고, 현재 치료 후 44개월째로 재발 소견은 보이지 않는다(Fig. 5).

고 찰

뮤코르진균증은 폐, 신장, 뼈, 위장관, 피부 등 다양한 장기에 발생할 수 있지만 비안와두부형이 가장 흔하게 발생한다. 건강한 사람에게도 발병하지만 주로 대사이상증이 있거나 면역력이 저하된 환자에서 발생한다.¹ 본 증례와 같이 특히 당뇨병 환자에서 케톤산증, 고혈당 상태가 발생하면 감염의 위험이 증가한다.⁷ 침입경로는 대부분 공기로부터 흡입된 포자가 비강이나 부비동 점막에 부착해 발아한 후 별집굴이나 위턱굴을 통해서 안와로 침범하며, 코눈물관을 통해 침범하기도 한다.⁸ 침범 후에는 혈관, 특히 동맥에 친화력이 있어 혈관벽과 혈관 내로 침범하고 림프관이

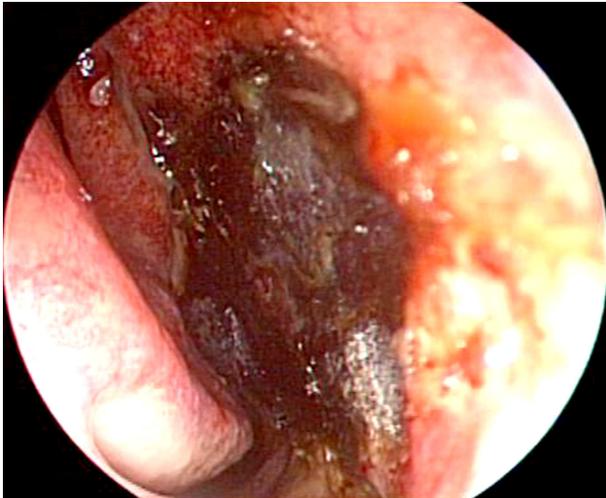


Figure 3. Nasal endoscopic photograph showing the black eschar.

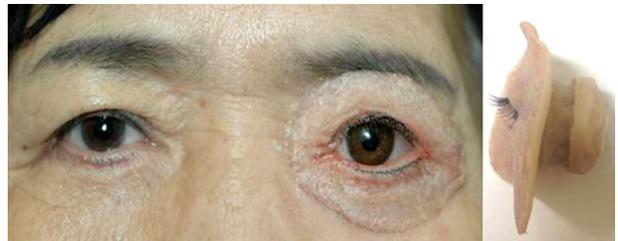


Figure 5. Postoperative external photograph wearing a new oculofacial prosthesis with good cosmetic result.

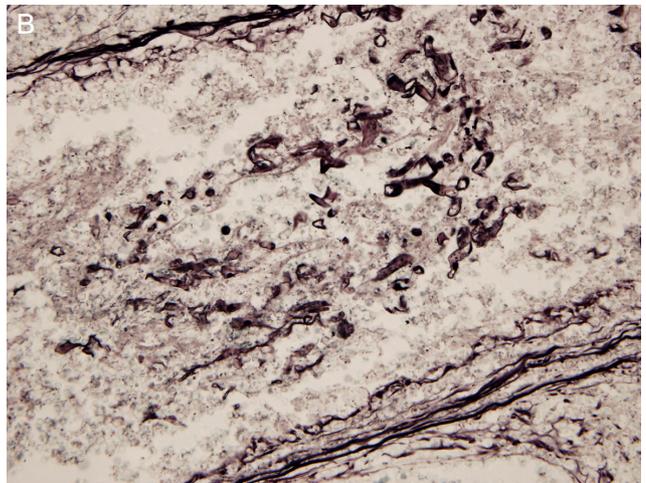
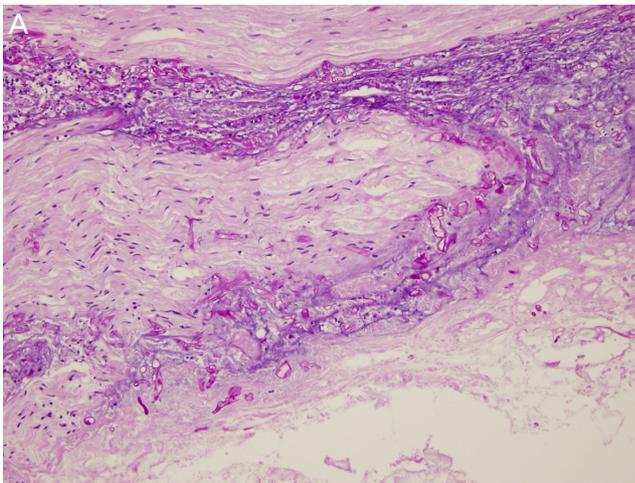


Figure 4. Microscopic examination showing the wide non-septated hyphae with obtuse angle branching with in the neuronal tissue (Periodic acid Schiff [PAS], ×100) (A) and the vessel (Gomori-methanamine silver stain, ×400) (B).

나 정맥을 침범하기도 한다. 이 과정에서 동맥염, 혈전증, 허혈성 경색, 조직 괴사 등이 발생한다.⁹ 주 증상은 안면부 부종과 통증, 혈성 또는 화농성 비루 등이다. 안와 침범 시에는 본 증례와 같이 안와연조직염, 눈꺼풀처짐, 눈꺼풀부종, 결막부종, 시력장애, 외안근 마비, 안구돌출 등을 나타내는 안와침중후군을 일으킨다.^{9,10} 확진을 위해 배양검사에서 진균이 동정되고 조직검사에서도 증격이 없는 균사를 확인해야 하지만, 실제로 두 요건을 모두 만족하는 경우는 전체의 1/4에 불과하다.⁸ 따라서 대부분 임상양상과 조직에서 증격이 없는 균사를 확인하여 진단한다.

치료법이 명확하게 정립되어 있지는 않으나 빨리 진단하고 전신적 기저질환을 조절하면서 적절한 외과적 처치와 항진균제를 병행해야 생존율이 높다고 알려져 있다.¹ 뮤코르진균이 감염된 병변에 혈전을 형성하기 때문에 외과적 처치를 통해 감염된 조직을 최대한 제거하는 것이 약물이 병변에 도달하는 데 도움이 된다. 심한 안와 뮤코르진균증에서는 안와내용제거술이 필요하지만, 이를 피하기 위해 근추 내 암포테리신 B 세척 및 배농 등을 시도하기도 하며, 실제로 효과적으로 치료한 예도 보고되어 있다.^{11,12}

약물요법은 암포테리신 B를 최대용량으로 사용하는 것이 추천되나(1.0-1.5 mg/kg/day), 암포테리신 B 단독요법으로는 대부분 예후가 불량하다고 하며, 약제의 신독성 및 주입 부작용을 줄이기 위해 리포소말(liposomal) 암포테리신 B를 사용하기도 한다.^{2,4} 포사코나졸은 azole 유도체 계열로 최근 경구투여(800 mg/day 분복) 시 뮤코르진균증에 효과가 있다고 보고되고 있는데, 구제치료 시 61-70%에서 효과가 있다고 한다.¹³⁻¹⁵ 국내에서는 비안와두부형 뮤코르진균증 환자에서 포사코나졸 단독요법으로 치료한 1예와 외과적 처치와 암포테리신 B 병행치료 후 포사코나졸을 연속적으로 사용하여 치료한 1예가 보고된 바 있으나, 뮤코르진균증 재발 방지를 위한 포사코나졸의 효용성은 아직 논란의 여지가 있다.^{7,16-18} 본 증례에서는 안와내용제거술을 포함한 외과적 처치와 암포테리신 B, 리포소말 암포테리신 B로 병행요법 후 병변이 남아 있으면서 천천히 퍼지는 양상을 보여 6개월간 경구 포사코나졸로 구제요법을 시행하여 완치되었고, 현재 치료 후 44개월째로 재발 없이 안정적인 상태로 생존하고 있다.

기존에 소개된 눈알보형물에는 고정을 위해서 접착제를 사용하거나 안경에 부착된 제품이 있으며, 안와벽에 고정나사를 삽입하여 자력을 이용해 고정하는 것 등이 있다. 그러나 접착제를 사용할 경우 피부에 자극을 주며 실리콘 보형물에 변색을 유발할 수 있고, 고정도 잘 되지 않는 문제가 있다. 안와벽에 고정나사를 삽입하는 경우에는 고정은 잘되지만 일차 또는 이차에 걸친 수술이 필요하고 보형

물을 착용하기까지 시간이 오래 걸린다는 단점이 있다.^{19,20} 본 증례 환자는 실리콘 보형물의 뒷면을 남은 안와강 모양에 맞추어 안와 가장자리에 자연적으로 고정되는 방법을 사용하였다. 이를 통해서 창상 회복 후 즉각적인 보형물 착용을 할 수 있었고, 추가 수술 및 접착제의 부작용에서 자유로울 수 있었다.

비안와형 뮤코르진균증 환자에서 안와내용제거술을 포함한 외과적 처치와 암포테리신 B의 치료에도 남은 병변이 다시 퍼지면서 치료 효과가 떨어질 때 순차적인 포사코나졸 구제요법이 도움이 될 수 있을 것으로 생각되며, 안와내용제거술 후 착용할 수 있는 새로운 형태의 눈알보형물을 소개하는 바이다. 향후 포사코나졸의 효용성과 새로운 형태의 눈알보형물에 대해서 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:634-53.
- 2) Fisher EW, Toma A, Fisher PH, Cheesman AD. Rhinocerebral mucormycosis: use of liposomal amphotericin B. *J Laryngol Otol* 1991;105:575-7.
- 3) Song YM, Kang IB, Shin SY. Clinical manifestation in rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:593-8.
- 4) Kim TW, Hwang JM, Kim SS. Two cases of rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *J Korean Ophthalmol Soc* 1998;39:752-8.
- 5) Kim WJ, Han SY, Nam YH, et al. A case of successful posaconazole salvage therapy for rhinocerebral mucormycosis after failure of amphotericin B. *Korean J Med* 2010;79:587-91.
- 6) Yoon YK, Kim MJ, Chung YG, Shin IY. Successful treatment of a case with rhino-orbital-cerebral mucormycosis by the combination of neurosurgical intervention and the sequential use of amphotericin B and posaconazole. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;47:74-7.
- 7) Schlemmer F, Lagrange-Xélot M, Lacroix C, et al. Breakthrough Rhizopus infection on posaconazole prophylaxis following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:551-2.
- 8) Bergstrom L, Hemenway WG, Barnhart RA. Rhinocerebral and otologic mucormycosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970;79:70-81.
- 9) Schwartz JN, Donnelly EH, Klintworth GK. Ocular and orbital phycomycosis. *Surv Ophthalmol* 1977;22:3-28.
- 10) Bray WH, Giangiacomo J, Ide CH. Orbital apex syndrome. *Surv Ophthalmol* 1987;32:136-40.
- 11) Moon HS, Lee JH, Kang IS. A case of rhino-orbital mucormycosis, treated with intracanal amphotericin B irrigation and abscess drainage. *J Korean Ophthalmol Soc* 2000;41:1604-8.
- 12) Pelton RW, Peterson EA, Patel BC, Davis K. Successful treatment of rhino-orbital mucormycosis without exenteration: the use of multiple treatment modalities. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2001;17:62-6.
- 13) Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, et al. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. *Lancet Infect Dis* 2005;5:

- 775-85.
- 14) Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:126-33.
 - 15) van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006;42:e61-5.
 - 16) Simmons JH, Zeitler PS, Fenton LZ, et al. Rhinocerebral mucormycosis complicated by internal carotid artery thrombosis in a pediatric patient with type 1 diabetes mellitus: a case report and review of the literature. *Pediatr Diabetes* 2005;6:234-8.
 - 17) Tarani L, Costantino F, Notheis G, et al. Long-term posaconazole treatment and follow-up of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in a diabetic girl. *Pediatr Diabetes* 2009;10:289-93.
 - 18) Lekakis LJ, Lawson A, Prante J, et al. Fatal rhizopus pneumonia in allogeneic stem cell transplant patients despite posaconazole prophylaxis: two cases and review of the literature. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:991-5.
 - 19) Driscoll CF, Hughes B, Ostrowski JS. Naturally occurring undercut in the retention of an interim oculo-facial prosthesis. *J Prosthet Dent* 1992;68:652-4.
 - 20) Melicher Larson JS, Nerad JA. The use of osseointegration and rare earth magnetic coupling for oculo-facial prosthesis retention in the exenterated orbit. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:412-6.

= 국문초록 =

수술적 치료와 암포테리신 병용요법 후 포사코나졸로 완치된 비안와형 뮤코르진균증

목적: 수술적 치료와 암포테리신 B 병용요법 후 포사코나졸 구제요법으로 완치된 비안와형 뮤코르진균증 1예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례요약: 조절되지 않는 당뇨병이 있는 57세 여자 환자가 3일 동안 좌측 안와 주위에 부종과 통증이 있어서 안과에 의뢰되었다. 내원 당시 좌안은 완전 눈꺼풀처짐, 전체 눈근육마비 소견과 함께 6 mm 안구돌출이 있었으며, 동공빛반사가 전혀 없는 상태였다. 안와 자기공명영상에서 국소적인 좌측 위턱굴염과 함께 좌측 뒤쪽 안와의 염증이 좌측 시신경을 침범한 소견이 관찰되었다. 코내시경 검사상 양측 비강 내 검은 괴사딱지가 관찰되었다. 비강 내 병변에 대한 조직학적 검사상 격막이 없고 둔각을 이루며 가지를 치는 균사가 관찰되어 비안와형 뮤코르진균증으로 진단되었다. 좌측 눈꺼풀 보존 부분 안와내용제거술 및 코안 괴사조직의 광범위한 내시경하 제거술을 받았고 암포테리신 B 정맥주사를 7주간 시행한 후 경구 포사코나졸 구제요법을 6개월간 받았으며, 이후 완치되었다. 치료 후 44개월째 재발 소견은 없으며, 새로운 형태의 실리콘 눈얼굴보형물을 착용하고 있다.

결론: 비안와형 뮤코르진균증은 공격적인 진균 기회감염증으로 안와내용제거술과 암포테리신 B로 치료해도 사망률이 높은 질환이다. 이때 경구용 포사코나졸을 구제요법으로 연달아서 사용하는 것이 병의 완치에 도움이 될 수 있을 것으로 보인다.

〈대한안과학회지 2015;56(6):956-960〉