

유리체강내 간시클로버와 포스카네트 병합 치료로 호전된 진행성외망막괴사 1예

A Case of Progressive Outer Retinal Necrosis Treated by Combined Intravitreal Foscarnet and Ganciclovir

최다예¹ · 이수현² · 김예진² · 최수한³ · 김은영⁴ · 구홍희² · 김상진¹

Da Ye Choi, MD¹, Soo Hyun Lee, MD, PhD², Yae Jean Kim, MD, PhD², Soo Han Choi, MD, PhD³,
Eun Young Kim, Pharm.D, PhD⁴, Hong Hoe Koo, MD, PhD², Sang Jin Kim, MD, PhD¹

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실¹, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과학교실²,
한림대학교 의과대학 한림대학교 동탄성심병원 소아청소년과학교실³, 중앙대학교 약학대학 약리학교실⁴

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine², Seoul, Korea

Department of Pediatric and Adolescent Medicine, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine³,
Hwaseong, Korea

Department of Pharmacology, Chung-ang University College of Pharmacy⁴, Seoul, Korea

Purpose: To report a case of progressive outer retinal necrosis treated by combined intravitreal foscarnet and ganciclovir.

Case summary: A 11-year-old male with a history of chemotherapy and cord blood transplantation due to precursor T-cell leukemia developed Herpes zoster lesion on his forehead and rapidly progressing peripheral retinal necrosis without vasculitis in the right eye. Varicella-Zoster virus was confirmed in his cerebrospinal fluid using polymerase chain reaction (PCR); and the patient was diagnosed with progressive outer retinal necrosis. Despite combined treatment with intravenous acyclovir and foscarnet and intravitreal foscarnet, retinal necrosis progressed to retinal detachment and total retinal necrosis. During follow-up, new retinal necrosis was observed in his left eye. The patient was started on combined intravenous and intravitreal foscarnet and ganciclovir; retinal necrosis in the left eye regressed and posterior pole was spared. With subsequent oral valganciclovir and intravitreal foscarnet and ganciclovir, the remaining retina was preserved with maintained vision.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(6):967-974

Key Words: Combined intravitreal antiviral treatment, Progressive outer retinal necrosis

진행성외망막괴사는 1990년 Forster et al¹에 의해 처음 보

고된 괴사성 망막염으로 당시에는 후천성면역결핍증 환자들에게만 특징적으로 발생하는 바이러스 망막염으로 생각되었다. 이후 Engstrom et al²은 진행성외망막괴사의 진단기준으로 여러 개의 혼탁한 망막 괴사 병변이 때로 융합되어 주변부 망막에 깊게 나타나며, 매우 빠르게 진행하며 황반을 침범하기도 하나, 혈관염은 보이지 않고 안내염증 반응은 거의 없거나 미미하다고 하였다. 이후 여러 면역조직화학 연구의 결과로 진행성외망막괴사의 원인 바이러스로 Varicella-Zoster Virus (VZV)가 지목되었다.^{3,4} VZV는 헤르페스 바이

■ Received: 2014. 10. 24. ■ Revised: 2014. 12. 8.

■ Accepted: 2015. 4. 20.

■ Address reprint requests to Sang Jin Kim, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, #81
Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: 82-2-3410-6775, Fax: 82-2-3410-0029
E-mail: sangjin.kim.md@gmail.com

* This study was presented as an e-poster at the 111th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2014.

© 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.

러스의 일종으로 일차 감염을 겪은 후에는 주로 세포매개면역에 의해 재감염과 활성화가 억제되나, 세포매개면역 체계가 약해지는 경우에 재활성화가 일어나게 된다.⁵

Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) 환자 외에 장기 이식 환자, 악성 종양 환자 등 면역력이 심하게 저하된 환자들에게 발생한 진행성외망막괴사는 매우 드물게 보고되어 왔다.⁶⁻⁹ 국내에서는 AIDS로 진단 받은 200명의 환자들에 대한 단일 기관 보고에서 1명이 진행성외망막괴사로 진단되었으며, 장기 혹은 골수이식 환자의 망막 합병증에 관한 국내의 또 다른 단일 기관 보고에서 총 1,198명의 환자 중 33명이 망막합병증을 보였으나, 이 중 1명만 진행성외망막괴사로 진단되었다.^{10,11}

진행성외망막괴사의 치료로 acyclovir 단독 치료는 좋은 효과를 나타내지 못하며 전신 항바이러스제 복합투여에도 불구하고 수 주 내에 빠르게 진행하며 양안을 침범하고 2/3에서 4주 이내에 완전 실명을 보일 만큼 시력예후가 매우 나쁘다.² 진행성외망막괴사가 발견된 이후 효과적인 치료제를 찾기 위한 많은 시도가 있었으나, 아직 일정한 효과를 보이

는 확실한 치료법은 알려져 있지 않다. 본 증례는 국내에서 최초로 보고되는 소아 백혈병 환자에서 발생한 진행성외망막괴사로, 저자들은 유리체강내 항바이러스제 병합 치료로 괴사의 억제를 보인 증례를 보고하고자 한다.

증례보고

재발성 T 전구세포 백혈병으로 치료 중인 12세 남아가 우측 이마와 상안검 부위(V1 dermatome)에 발생한 대상포진으로 입원하였다. 환아는 2년 전 T 전구세포 백혈병으로 진단 받고 제대혈 조혈모세포이식을 받았으나 이식 후 234일째 중추신경계 재발을 보여 항암 치료 중이었으며, 대상포진 발생 3주 전 침습성 폐 아스페르길루스증을 확진 받고 항진균제 치료 중이었다. 입원 후 시행한 안과적 검사에서 우안 가성 수지상 각막상피결손을 보였으며, 입원 후 1주일간 정맥내 acyclovir (500 mg/m²/dose, q 8 hr) 투여 후 피부병변의 호전을 보여 경구 acyclovir (500 mg/dose, 5 times/day) 변경 후 퇴원하였다. 총 2주간의 acyclovir 치료 후 항암 치료를 다시 시작하였다.

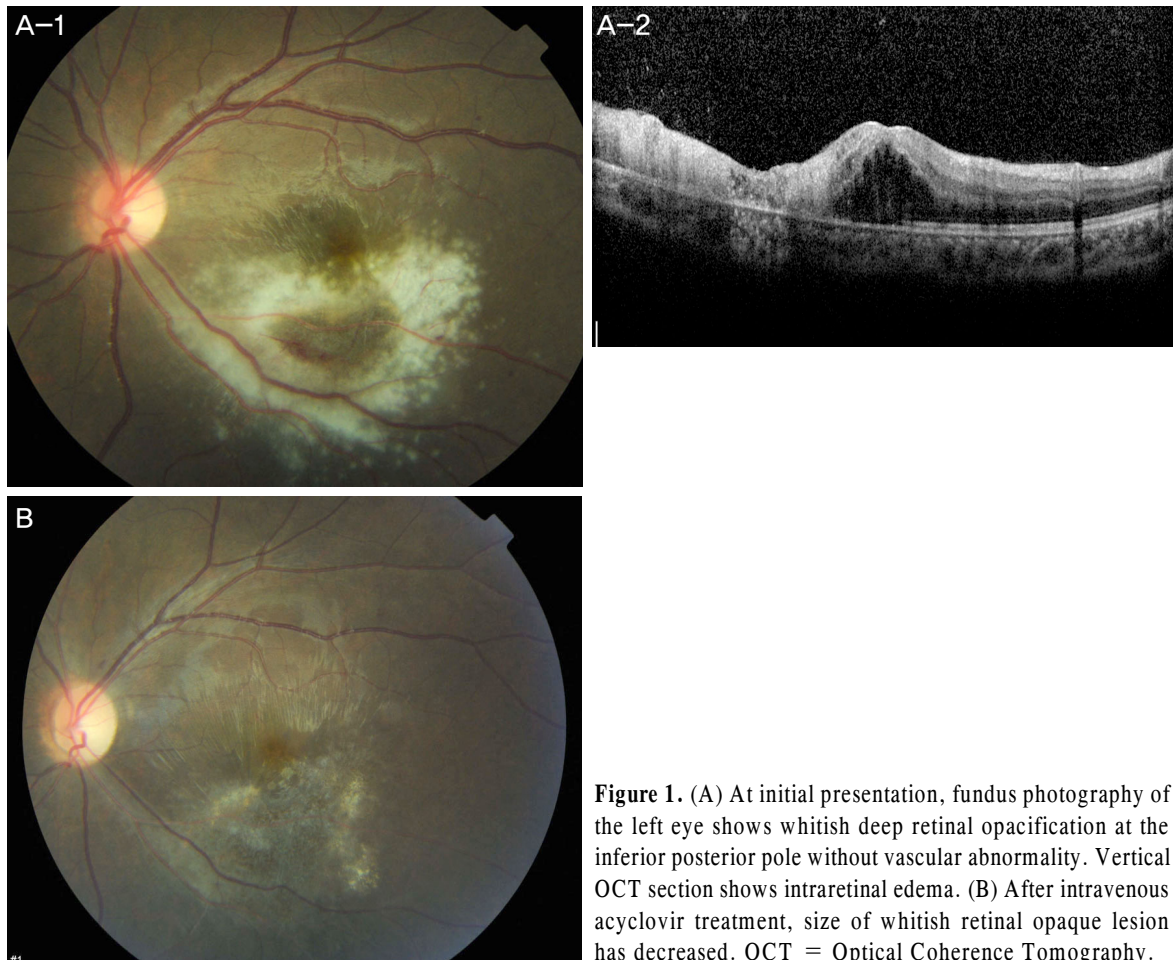


Figure 1. (A) At initial presentation, fundus photography of the left eye shows whitish deep retinal opacification at the inferior posterior pole without vascular abnormality. Vertical OCT section shows intraretinal edema. (B) After intravenous acyclovir treatment, size of whitish retinal opaque lesion has decreased. OCT = Optical Coherence Tomography.

Acyclovir 치료 중단 1주 후 시행한 안과 검진에서 이상 소견을 보여 환아는 재입원하였다. 최대교정시력은 우안 0.7 좌안 0.2로 측정되었으며, 좌안 황반 하측에 약 4 유두 크기의 경계가 불명확한 혼탁한 망막 괴사 병변이 관찰되었으며, 혈관폐색 등 혈관염의 징후는 관찰되지 않았다(Fig. 1A). 세극등 현미경 검사상 좌안 전방 및 유리체 내 염증세포는 관찰되지 않았고, 우안은 특이소견을 보이지 않았다. 입원 당시 환아는 이전 대상포진 피부 병변의 악화 소견은 없었으나 대상포진 후 신경통을 호소하였다. 입원 후 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 망막염 의심하에 정맥내 ganciclovir (10 mg/kg/day) 투여를 시작하였다. 그러나 ganciclovir 치료 2주 후에도 망막 병변은 호전을 보이지 않았으며 입원 당시 및 이후 반복적으로 시행한 CMV antigenemia 검사 음성, 입원 시 시행한 뇌척수액 CMV polymer-

ase chain reaction (PCR) 음성이었다. 하지만 입원 당시 시행한 뇌척수액 VZV PCR 검사에서 양성으로 확인되어 입원 16일째부터 정맥내 acyclovir (30 mg/kg/day) 투여를 병행하였다. 이후 좌안 망막의 괴사 병변 크기가 줄어들면서 호전 소견을 보여 acyclovir 정맥내 투여 15일 이후 경구(400 mg/dose, 5 times/day)로 변경 후 퇴원하였다(Fig. 1B).

이후 경구 acyclovir 치료를 유지하면서 환아의 기저질환에 대한 치료를 병행하였다. 경구 acyclovir 변경 1주 후부터 항암 치료를 재시작하였으며 1주간 전뇌 방사선치료를 시행하였다. 방사선치료 종료 2일 후 다시 우측 안면부에 대상포진이 발생하였고, 7일 후에는 좌측 상안검과 입술 주변으로 새로운 피부병변이 발생하여 재입원하였다. 당시 우안 황반 12시 방향에 새로운 괴사성 병변이 발견되었으며, 혈관염 및 전방, 유리체내 염증반응은 관찰되지 않았다(Fig. 2A).

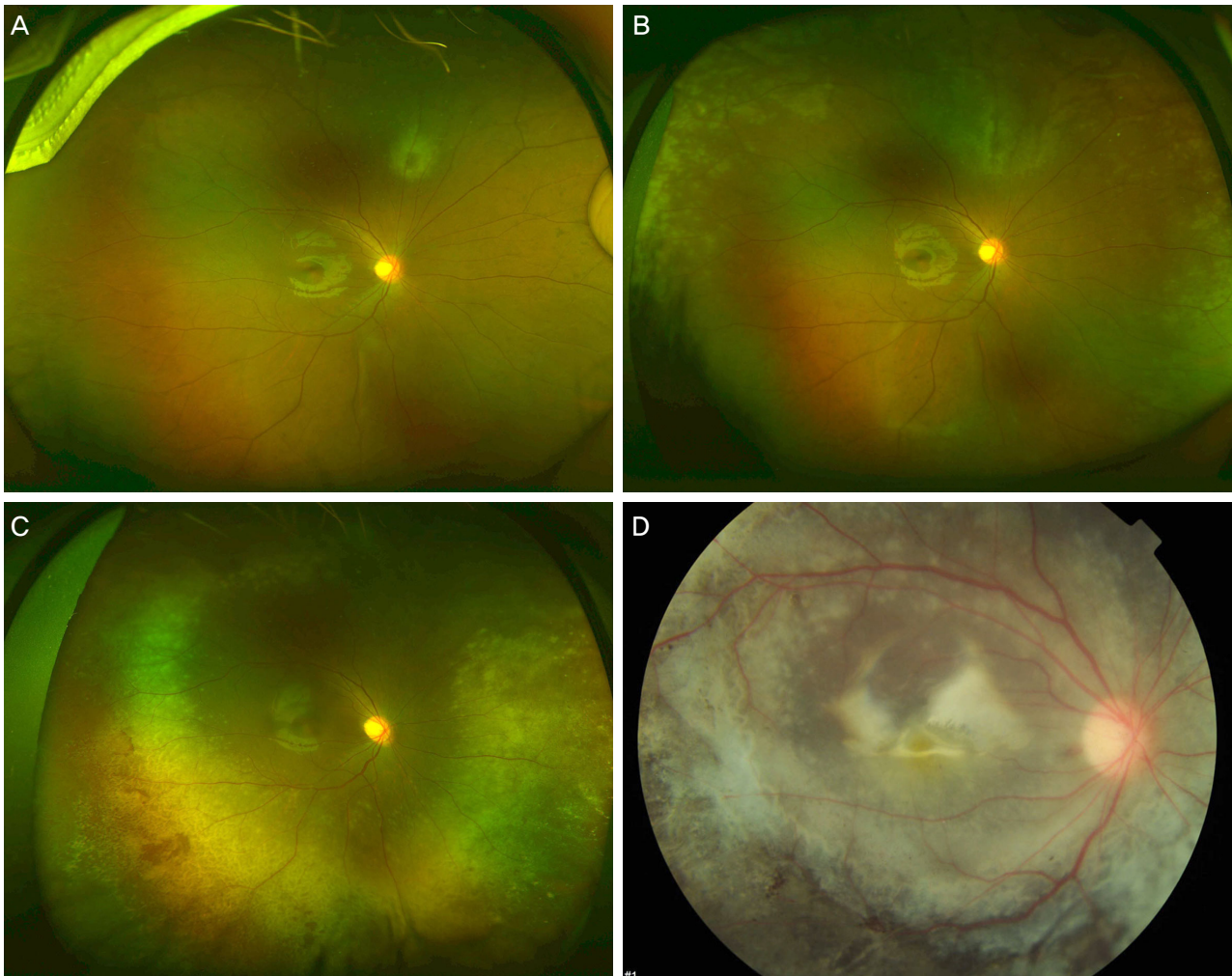


Figure 2. (A) Under oral acyclovir treatment, new necrotic retinal lesion developed at the superior retina of the right eye. (B) After intravenous acyclovir and foscarnet treatment, confluent multiple retinal necrotic lesions developed in the peripheral retina of the right eye. (C) After additional intravitreal foscarnet injection (2,400 µg/0.1 mL) twice a week, retinal necrosis of the right eye progressed to peripheral retinal detachment with multiple atrophic retinal breaks. (D) Whole retinal necrosis resulted after encircling, vitrectomy, silicone oil injection into the right eye.

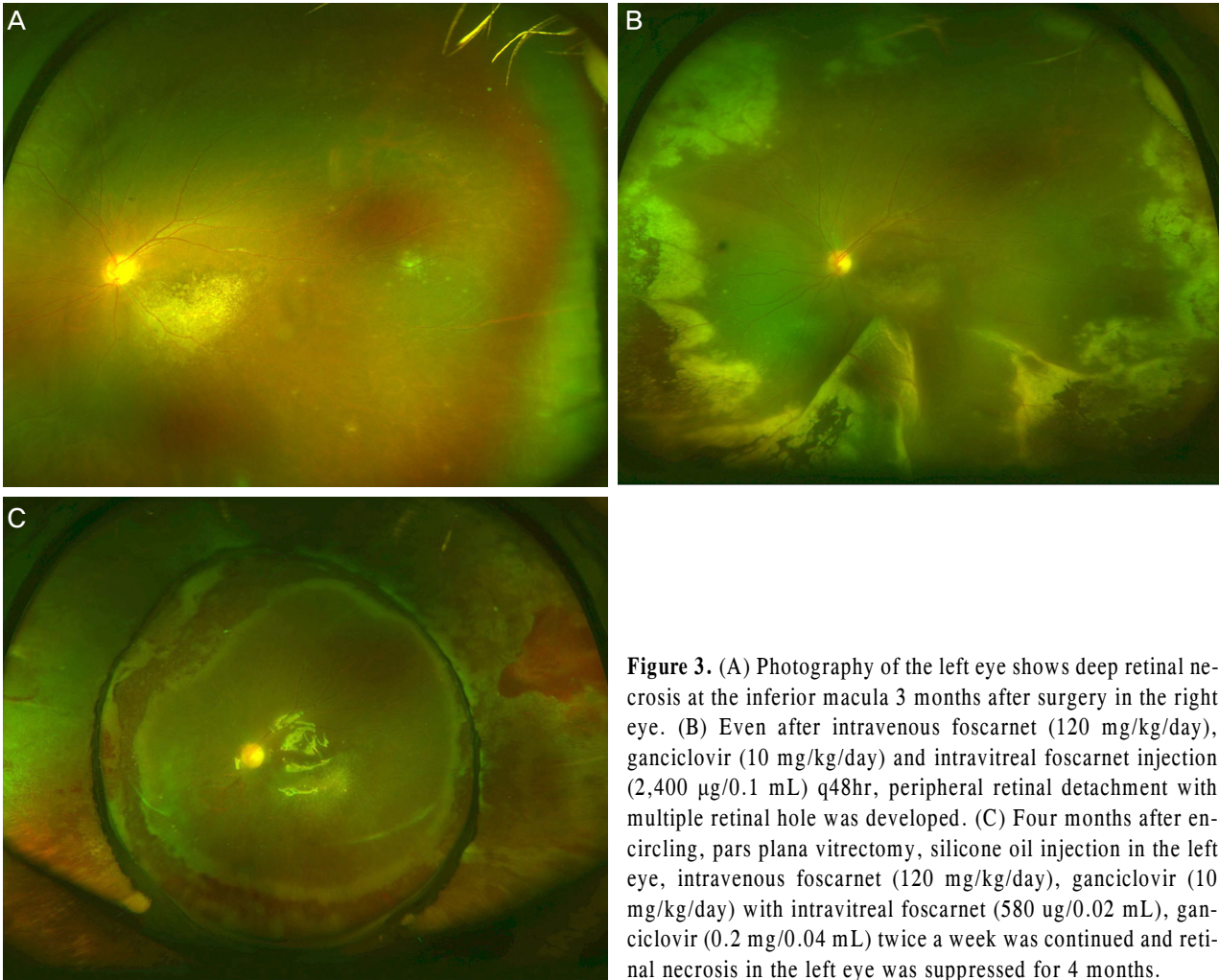


Figure 3. (A) Photography of the left eye shows deep retinal necrosis at the inferior macula 3 months after surgery in the right eye. (B) Even after intravenous foscarnet (120 mg/kg/day), ganciclovir (10 mg/kg/day) and intravitreal foscarnet injection (2,400 μ g/0.1 mL) q48hr, peripheral retinal detachment with multiple retinal hole was developed. (C) Four months after encircling, pars plana vitrectomy, silicone oil injection in the left eye, intravenous foscarnet (120 mg/kg/day), ganciclovir (10 mg/kg/day) with intravitreal foscarnet (580 μ g/0.02 mL), ganciclovir (0.2 mg/0.04 mL) twice a week was continued and retinal necrosis in the left eye was suppressed for 4 months.

입원 후 정맥내 acyclovir (30 mg/kg/day) 투여에도 불구하고 피부 및 망막 병변은 호전이 없었다. 정맥내 foscarnet (180 mg/kg/day) 투여로 변경, 정맥내 acyclovir와 foscarnet 병합 치료를 시행하였으나, 우안 망막괴사는 빠르게 진행하여 주변부에 다발성의 망막괴사 병변이 발생하였고 이들 중 일부는 융합하는 양상이었다(Fig. 2B). 이에 유리체강내 foscarnet 주사치료 (2,400 μ g/0.1 mL)를 주 2회 시행하였으나 우안 망막의 괴사성 병변은 계속 진행하여 위축성 망막열공을 동반한 주변부 망막박리가 발생하였다(Fig. 2C). 우안에 공막두르기술, 유리체절제술 및 실리콘기름 주입술을 시행 받았으며, 우안 유리체 PCR 검사상 VZV 양성 소견을 보였다. 망막박리 수술 후에도 괴사는 계속 진행해 전체 망막괴사가 발생하였다(Fig. 2D).

우안 망막수술 약 3개월 후, 좌안 황반 이측과 주변부에 새로운 망막괴사 병변이 발생하였다(Fig. 3A). 혈관염이나 안내염증소견은 관찰되지 않았다. 정맥내 foscarnet (180 mg/kg/day) 투여와 유리체강내 foscarnet 주사치료 (2,400 μ g/0.1 mL)를 48시간 간격으로 시행하였다. 약 45일의 정맥 및 유리체강

내 항바이러스제 치료에도 불구하고 좌안 괴사병변은 빠르게 진행하였으며, 주변부 다발성 망막열공과 함께 황반하측에 망막박리가 발생하였다(Fig. 3B). 결국 환아는 좌안 공막두르기술, 유리체절제술, 실리콘기름주입술을 시행 받았다. 술 후 2달 동안 정맥내 foscarnet (120 mg/kg/day), ganciclovir (10 mg/kg/day) 병합요법과 주 2회 유리체강내 foscarnet (580 μ g/0.02 mL) 및 ganciclovir (0.2 mg/0.04 mL) 병합 주사 치료를 시행하였으며, 망막괴사의 진행이 억제되어 후극부를 침범하지 않고 좌안 교정시력은 0.2 정도로 유지되었다. 이후 정맥내 ganciclovir는 경구 valganciclovir (15 mg/kg, once daily)로 변경 후 퇴원하여 외래에서 주 1회 유리체강내 foscarnet (580 μ g/0.02 mL), ganciclovir (0.2 mg/0.04 mL)를 투여 받았다. 환아에게 적절한 valganciclovir 용량 투여를 위해 ganciclovir와 valganciclovir의 약물동력학적 모니터링을 시행하였다. 좌안 술 후 4개월 후까지 새로운 병변의 발생 없이 시력이 유지되었다(Fig. 3C). 이후 환자는 기저질환의 재발로 관해유도 항암 치료를 다시 받았으나 이후 지속적인 골수기능 억제 소견이 지속되다 호흡기합포체바이러스

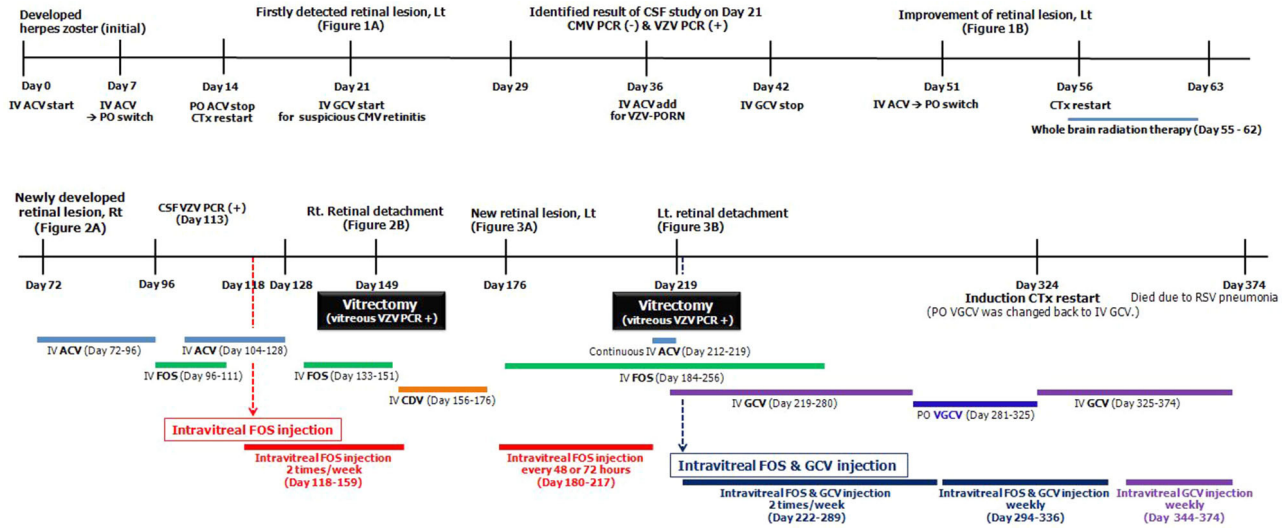


Figure 4. Summary of clinical course and treatment. Dose of antiviral agents: (IV) ACV, 500 mg/m²/dose or 10 mg/kg/dose, q 8 hr; FOS, 60 mg/kg/dose, q 8 hr; GCV, 5 mg/kg/dose, q 12 hr; ACV continuous infusion, 2 mg/kg/hr; CDV, 5 mg/kg/dose, weekly (PO) VGCV, initial dose, 900 mg q 24 hr, then dose modification according to drug level monitoring (intravitreal) FOS, 2,400 µg/0.1 cc or 580 µg/0.02 cc (silicone oil filled eye); GCV, 0.2 mg/0.04 cc. Lt = left eye; CSF = cerebrospinal fluid; PCR = polymerase chain reaction; VZV = varicella zoster virus; IV = intravenous; ACV = acyclovir; PO = per os (oral); CTx = chemotherapy; GCV = ganciclovir; CMV = cytomegalovirus; PORN = progressive outer retinal necrosis; Rt = right eye; VGCV = valganciclovir; RSV = respiratory syncytial virus; FOS = foscarnet; CDV = cidofovir.

(respiratory syncytial virus) 폐렴으로 사망하였다.

고 찰

괴사성 헤르페스 망막염은 헤르페스바이러스과(Herpes Simplex Virus, Varicella Zoster Virus, Cytomegalo Virus, Epstein-Barr Virus)에 의해 발생하는 질환의 스펙트럼을 일컫는 말로, 면역이 정상인 환자에게 발생하는 급성망막괴사(acute retinal necrosis, ARN)부터 면역이 억제된 환자에서 발생하는 진행성외망막괴사까지를 포함한다.⁴ 진행성외망막괴사는 주로 수두대상포진바이러스(Varicella Zoster Virus)에 의해 발생하며, 60-90%에서 과거에 피부의 대상포진을 앓은 병력이 있거나 대상포진을 동반한다. 수두대상포진바이러스는 DNA 바이러스로 호흡기나 결막을 통해 인체에 들어온 후 초회감염은 수두를 일으키며 이후 평생 지속되는 세포매개 면역을 획득하게 되나, 바이러스는 소실되지 않고 감각신경절에 계속 머무르면서 추후 잠복감염으로 대상포진을 일으킨다. 수두대상포진바이러스의 잠복기를 조절하는 면역기전은 명확하지 않으나, 노화, 면역저하, 자궁내 수두대상포진바이러스의 노출, 생후 18개월 이전에 수두를 앓은 병력 등이 대상포진을 일으킨다고 알려져 있다.¹² 진행성외망막괴사를 보이는 후천성면역결핍증 환자의 경우 대부분 CD4⁺ T세포가 평균 50 cells/uL 이하이다.^{2,13} 후천성면역결핍증 환자 외에 특발성혈소판감소성 자반증 치료로 인한

면역저하상태, 피부 비호즈킨림프종, 류마티스관절염, 신장 이식, 그리고 T-세포 림프종으로 동종조혈모세포 이식을 받은 환자에서 발생한 진행성외망막괴사 증례도 보고되었다.^{1,6-9} 동일하게 수두대상포진바이러스에 의해 발생하는 급성망막괴사가 망막전층을 침범하는 괴사성 망막염, 폐쇄성 망막혈관염, 유리체염을 특징으로 하는 것과 달리, 진행성외망막괴사는 주로 망막외층부터 침범하며, 혈관염의 소견은 보이지 않고 유리체 및 전방내 염증도 심하지 않다.^{2,14} 그러나 두 가지 질환이 혼재되어 있는 경우도 있으며, 따라서 급성망막괴사와 진행성외망막괴사를 괴사성 헤르페스 망막염이 면역억제의 정도에 따라 발현되는 증상이 다른 것으로 생각하기도 한다.⁴ 본 증례는 T 전구세포 백혈병과 대상포진 기왕력이 있는 환자에서 후극부에 여러 개의 망막괴사 병변이 발생했으며, 안내 염증반응은 심하지 않고, 척수액 및 유리체강에서 VZV가 확인되었다. 이후 적극적인 정맥 및 유리체강내 복합 항바이러스 치료에도 불구하고 빠르게 진행하여 망막박리와 망막괴사로 발전하는 임상양상을 보였으며, 이는 Engstrom et al²이 제시한 진행성외망막괴사의 진단에 부합하는 것으로 생각할 수 있다.

진행성외망막괴사의 예후는 매우 불량하여, 초기에 단안에서 발생하는 경우에도 약 61%에서 양안으로 침범하며, 전신 항바이러스제 투여에도 2/3에서 4주 이내에 광각무의 시력소실을 보인다고 알려졌다.² 진행성외망막괴사의 원인이 수두대상포진바이러스임을 생각하면 초기 전신 항바이러스

제제로 acyclovir를 고려할 수 있다. Acyclovir는 뉴클레오시드 구아노신(guanosine)의 유사체로 제1, 2형 단순포진바이러스와 수두대상포진바이러스의 티미딘 활성효소(thymidine kinase)에 의해 1차 인산화되어 활성화되고 이어 세포내 효소에 의해 acyclovir triphosphate가 된다. 이는 DNA 중합효소에 의해 구아노신 triphosphate 결합부위에 대신 결합하고 추가적인 뉴클레오시드 부착을 막아 DNA 사슬의 연쇄합성 과정을 중단시킨다. 첫 인산화 과정이 바이러스의 티미딘 활성효소에 의해 작용하므로 감염되지 않은 세포에서는 활성화되지 않는다. 그러나 진행성외망막괴사는 전신 acyclovir에 반응이 좋지 않은 경우가 많고, 초기에 효과를 보이는 경우에도 정맥치료를 경구치료로 변경하거나, 약물 용량을 줄이거나 중단하는 과정에서 재발하는 경우가 많다.^{1,13,15} Ganciclovir는 acyclovir와 구조적으로 유사하나 무고리측쇄(acyclic side chain)에 하이드록시메틸기를 갖는 것이 다르며, 이 차이로 인해 제1형, 2형 단순 헤르페스바이러스, 수두대상포진바이러스뿐 아니라, 거대세포바이러스에도 효과를 갖게 된다. Acyclovir와 ganciclovir는 티미딘 활성효소와 DNA 중합효소의 변이에 의한 유사한 내성기전을 보인다. 그럼에도 불구하고 기전이 명확하지 않으나 acyclovir에 내성이 있는 수두대상포진바이러스에 ganciclovir가 효과를 보이는 것으로 보고되고 있다.^{16,17} 특히 ganciclovir는 진행성외망막괴사에서 acyclovir보다 좋은 치료효과를 보인 증례들에서 공통적으로 사용되었으며 진행성외망막괴사에서 효과적인 치료약으로 생각되고 있다.^{13,18-22} Foscarnet은 피로연산염(pyrophosphate)과 유사한 구조로 DNA 중합효소의 피로인산염 결합부위에 비경쟁적으로 작용하여 바이러스 증식을 억제한다. 모든 헤르페스바이러스의 DNA 중합효소에 인산화 과정 없이 작용하므로 acyclovir 내성인 단순헤르페스바이러스, 수두대상포진바이러스와 ganciclovir 내성인 대부분의 거대세포바이러스에 감수성을 보인다.^{17,22} Spaide et al¹³은 ganciclovir와 foscarnet의 전신 병합투여로 20/100 이상의 시력을 보전했음을 보고했고, Ciulla et al¹⁸은 ganciclovir와 acyclovir 혹은 ganciclovir와 foscarnet 전신 병합투여로 실명률이 감소된 결과를 보고하였다. Moorthy et al¹⁹도 acyclovir 혹은 foscarnet으로 단독 치료를 받은 환자보다 ganciclovir 단독 혹은 ganciclovir와 foscarnet으로 치료를 받은 환자들 이 유의하게 좋은 시력결과를 보이는 것을 보고한 바 있다. 전신 항바이러스제제 사용 외에도 Scott et al²⁰은 ganciclovir와 foscarnet을 정맥주사하고 유리체강내 ganciclovir 단독 혹은 ganciclovir와 foscarnet을 함께 투여해서 42%에서 최종 시력이 0.25 이상이었음을 보고했다. 또한 Gore et al²¹도 최대 49주 동안 최대 36회까지 유리체강내 ganciclovir 주사를 시행하여 이전보다 향상된 시력 결과를 보고한 바 있다. 이러

한 보고를 종합해 보면 전신 항바이러스제로 ganciclovir를 포함하여 foscarnet 등을 병합사용하는 경우에 좀 더 좋은 치료반응을 보였다는 것을 알 수 있으며, 유리체강내 항바이러스제 주사치료를 함께 하는 것도 도움이 된다는 것을 알 수 있었다.

환자의 임상경과와 항바이러스제 사용은 Fig. 4에 요약 정리하였다. 본 증례의 첫 좌안 진행성외망막괴사는 ganciclovir에 큰 호전을 보이지 않고 acyclovir에 반응했으나, acyclovir 유지치료 중 우안에 진행성외망막괴사가 발생하였다. 우안의 진행성외망막괴사는 좌안과 달리 acyclovir에 반응하지 않았고, acyclovir와 foscarnet 전신 항바이러스제 사용과 유리체강내 foscarnet 치료에도 불구하고 전체망막괴사로 진행하였다. 그러나 이후 다시 발생한 좌안의 진행성외망막괴사는 망막박리가 발생했음에도 유리체절제술 및 공막두르기술, 실리콘 주입술 시행 후 2달 동안 정맥내 foscarnet, ganciclovir 병합요법과 주 2회 유리체강내 foscarnet 병합 주사치료로 망막괴사가 억제되고 시력이 보존되었다. 이후에는 경구 valganciclovir와 유리체강내 ganciclovir 주 1회 주사로도 안정된 상태를 유지하였다. 본 증례에서 좌안의 첫 번째 망막변이가 ganciclovir에 큰 호전을 보이지 않고, acyclovir에 반응을 보였던 점은 일반적인 진행성외망막괴사의 치료 반응과는 차이가 있다. 그러나 당시에 안내염증반응이 뚜렷하지 않았고, 빛간섭단층촬영상 망막내부종이 관찰되었으며 혈관염 등의 소견 없이 면역이 저하된 환자에게 발생한 망막괴사로서 진행성외망막괴사의 진단기준에 부합한다고 생각된다. 좌안의 첫 번째 병변이 두 번째 발생했을 때와 달리 ganciclovir에 반응이 좋지 않았던 것은 유리체강내 주사를 하지 않았고 foscarnet과 병합투여하지 않았기 때문으로 추측해 볼 수 있다. 또한 우안의 예후가 좌안보다 좋지 않았던 이유로는 좌안에서 ganciclovir와 foscarnet을 병합하여 전신 및 유리체강내 주사술을 시행했던 것과 달리, 우안에서는 ganciclovir 대신 acyclovir를 사용했던 점을 차이점으로 생각해 볼 수 있으며, 이는 ganciclovir를 포함한 치료를 할 때 더 좋은 결과를 보고한 Moorthy et al¹⁹과 Scott et al²⁰과도 비슷한 결과로 볼 수 있다.

그 외 유리체내 항바이러스제치료와 관련하여 토끼를 이용한 연구에서 유리체내 고농도 foscarnet의 단독 혹은 반복 주사에도 망막에 독성이 없음이 확인되었고, 이는 foscarnet과 ganciclovir를 동시에 주사하는 경우에도 마찬가지였다.²³ 또한 실리콘 기름이 들어있는 눈에서는 약물의 독성이 증가할 수 있으며, 이런 경우 약물의 용량을 원래 알려진 비독성 농도에서 약 1/4로 감량하였을 때 독성을 보이지 않았음이 보고되었다.²⁴ 본 증례의 환자에서도 좌안 실리콘기름주입술 이후 유리체내 foscarnet 및 ganciclovir 주사 시 용량을 감

량하여 사용하였으며, 반복 주사치료에 따른 독성은 관찰되지 않았다. 따라서 진행성외망막괴사의 환자에서 전신 ganciclovir와 foscarnet과 유리체내 ganciclovir와 foscarnet의 병합요법을 효과적인 치료법으로 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 정맥내 ganciclovir의 부작용으로 골수 독성이 나타날 수 있으며 정맥내 foscarnet의 부작용으로는 신장 독성이 나타날 수 있으므로 약제 사용 중 주의가 필요하다. 또한 유리체내 주사치료를 반복함으로써 나타날 수 있는 안내염, 망막박리과 같은 시술자체의 합병증도 함께 고려해야 할 것으로 생각된다.

저자들은 T 전구세포 백혈병환자의 면역저하상태에서 발생한 VZV에 의한 진행성외망막괴사에서 정맥내 ganciclovir와 foscarnet 주사와 유리체내 ganciclovir와 foscarnet 주사를 병행하여 질병의 진행을 막고 시력을 보존하였던 증례를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

- Forster DJ, Dugel PU, Frangieh GT, et al. Rapidly progressive outer retinal necrosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990;110:341-8.
- Engstrom RE Jr, Holland GN, Margolis TP, et al. The progressive outer retinal necrosis syndrome. A variant of necrotizing herpetic retinopathy in patients with AIDS. *Ophthalmology* 1994;101:1488-502.
- Margolis TP, Lowder CY, Holland GN, et al. Varicella-zoster virus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1991;112:119-31.
- Guex-Crosier Y, Rochat C, Herbort CP. Necrotizing herpetic retinopathies. A spectrum of herpes virus-induced diseases determined by the immune state of the host. *Ocul Immunol Inflamm* 1997;5:259-65.
- Gershon AA, Gershon MD. Perspectives on vaccines against varicella-zoster virus infections. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010;342:359-72.
- Lewis JM, Nagae Y, Tano Y. Progressive outer retinal necrosis after bone marrow transplantation. *Am J Ophthalmol* 1996;122:892-5.
- Doi M, Matsui K, Akamine T, et al. Progressive outer retinal necrosis in a human immunodeficiency virus-negative patient. *Retina* 1999;19:468-70.
- Njoo FL, Rothova A, Van Der Lelij A. Progressive outer retinal necrosis in a patient with cutaneous non-Hodgkin's T cell lymphoma (Sézary syndrome). *Br J Ophthalmol* 1998;82:1218-9.
- Bryan RG, Myers FL. Progressive outer retinal necrosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1249.
- Kim SJ, Park SJ, Yu HG, et al. Ocular manifestations of acquired immunodeficiency syndrome in Korea. *J Korean Med Sci* 2012;27:542-6.
- Chung H, Kim KH, Kim JG, et al. Retinal complications in patients with solid organ or bone marrow transplantations. *Transplantation* 2007;83:694-9.
- Marin M, Güris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56(RR-4):1-40.
- Spaide RF, Martin DF, Teich SA, et al. Successful treatment of progressive outer retinal necrosis syndrome. *Retina* 1996;16:479-87.
- Holland GN. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol* 1994;117:663-7.
- Friedman SM, Margo CE, Connelly BL. Varicella-zoster virus retinitis as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994;117:536-8.
- Teich SA, Cheung TW, Friedman AH. Systemic antiviral drugs used in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1992;37:19-53.
- Field HJ. Herpes simplex virus antiviral drug resistance-current trends and future prospects. *J Clin Virol* 2001;21:261-9.
- Ciulla TA, Rutledge BK, Morley MG, Duker JS. The progressive outer retinal necrosis syndrome: successful treatment with combination antiviral therapy. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998;29:198-206.
- Moorthy RS, Weinberg DV, Teich SA, et al. Management of varicella zoster virus retinitis in AIDS. *Br J Ophthalmol* 1997;81:189-94.
- Scott IU, Luu KM, Davis JL. Intravitreal antivirals in the management of patients with acquired immunodeficiency syndrome with progressive outer retinal necrosis. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1219-22.
- Gore DM, Gore SK, Visser L. Progressive outer retinal necrosis: outcomes in the intravitreal era. *Arch Ophthalmol* 2012;130:700-6.
- Jacobson MA, O'Donnell JJ, Mills J. Foscarnet treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:736-41.
- López-Cortés LF, Pastor-Ramos MT, Ruiz-Valderas R, et al. Intravitreal pharmacokinetics and retinal concentrations of ganciclovir and foscarnet after intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1024-8.
- Hegazy HM, Kivilcim M, Peyman GA, et al. Evaluation of toxicity of intravitreal ceftazidime, vancomycin, and ganciclovir in a silicone oil-filled eye. *Retina* 1999;19:553-7.

= 국문초록 =

유리체강내 간시클로버와 포스카네트 병합 치료로 호전된 진행성외망막괴사 1예

목적: 저자들은 급성백혈병 환자에서 발생한 진행성외망막괴사가 유리체강내 항바이러스제 병합치료로 호전된 증례를 보고하고자 한다.

증례요약: T 전구세포 백혈병으로 진단 받고 항암 치료 및 제대혈 조혈모세포이식을 시행 받은 11세 남자 환자에서 이마의 대상포진과 우안 망막 주변부 괴사성 병변이 발생하고 빠르게 진행하였다. 환자의 뇌척수액에서 Varicella-Zoster virus가 검출되었으며 진행성외 망막괴사로 진단되었다. 정맥내 acyclovir 및 foscarnet과 우안 유리체강내 foscarnet 주사치료에도 망막괴사는 진행하여 망막박리가 발생하고 전체 망막괴사로 발전하였다. 이후 좌안에 새로운 망막괴사가 발견되어 정맥내 foscarnet, ganciclovir와 유리체강내 foscarnet, ganciclovir 주사치료를 시행하였으며, 망막박리가 발생하였으나 망막괴사는 억제되어 후극부를 침범하지 않았다. 이후 경구 valganciclovir와 유리체강내 foscarnet, ganciclovir 주사치료를 유지하며 좌안 시력을 보존하였다.

〈대한안과학회지 2015;56(6):967-974〉
