

## 이식거부반응으로 오인할 뻔한 거대세포 바이러스 각막내피염 1예

### A Case of Cytomegalovirus Corneal Endotheliitis Almost Misdiagnosed as Corneal Graft Rejection

김래영 · 임성아 · 김만수

Rae Young Kim, MD, Sung A Lim, MD, Man Soo Kim, MD, PhD

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 안과 및 시과학교실

Department of Ophthalmology and Visual Science, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Purpose:** To report a case of cytomegalovirus (CMV) corneal endotheliitis following penetrating keratoplasty.

**Case summary:** A 45-year-old male with a history of re-penetrating keratoplasty due to corneal opacity and graft failure after previous penetrating keratoplasty of his right eye in April 2014, visited our clinic for intermittent injection of the right eye for several weeks (7 months postoperative). Corneal edema, diffuse keratic pigmentation and anterior chamber reaction with decreased endothelial cell density were observed in his right eye using the slit lamp examination. Seven months after keratoplasty, corneal graft rejection were determined but clinical findings showed features of CMV-related corneal endotheliitis. Under the impression of CMV corneal endotheliitis, diagnostic paracentesis was performed for CMV real time polymerase chain reaction (RT-PCR). Additionally, the patient was admitted for intravenous ganciclovir and topical ganciclovir therapy. The next day, the RT-PCR results confirmed CMV infection. After 2 weeks of intravenous ganciclovir treatment, the patient was discharged and prescribed oral ganciclovir for 1 month. A month later, the coin-shaped corneal lesion nearly disappeared. There was no evidence of complication or recurrence.

**Conclusions:** CMV corneal endotheliitis typically presents with coin-shaped keratic pigmentation and can be confirmed with RT-PCR using aqueous humor collected from the anterior chamber. Due to the long period of systemic and topical steroid therapy, the risk of viral endotheliitis is relatively high in patients with a history of penetrating keratoplasty. Corneal graft rejection is similar to corneal endotheliitis in symptoms and clinical features such as ciliary injection, decreased visual acuity, corneal edema or anterior chamber reaction. In patients after penetrating keratoplasty, CMV RT-PCR should be considered if the clinical features suggest viral endotheliitis.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(6):994-998

**Keywords:** Cytomegalovirus endotheliitis, Graft rejection, Penetrating keratoplasty

거대세포 바이러스 각막염은 헤르페스 바이러스 군의 하나인 거대세포 바이러스가 전방에서 재활성화되면서 각막

내피염을 일으키는 것으로 알려져 있다. 거대세포 바이러스는 전신적인 증상이 없는 건강한 사람에서도 전방반응을 일으킬 수 있기 때문에 면역 저하 병력이 없는 사람이라도 각막부종, 전방염증소견을 동반한 각막내피염 발생 시 단순포진바이러스(Hepes simplex virus), 수두대상포진바이러스(Varicella-zoster virus)뿐만 아니라 거대세포 바이러스(Cytomegalovirus, CMV)를 의심해 보아야 한다.<sup>1</sup> 그러나 각막이식환자에서 각막부종이나 각막 후면침전물 소견이 있을 경우 임상적으로 먼저 이식거부반응을 고려하게 된다.

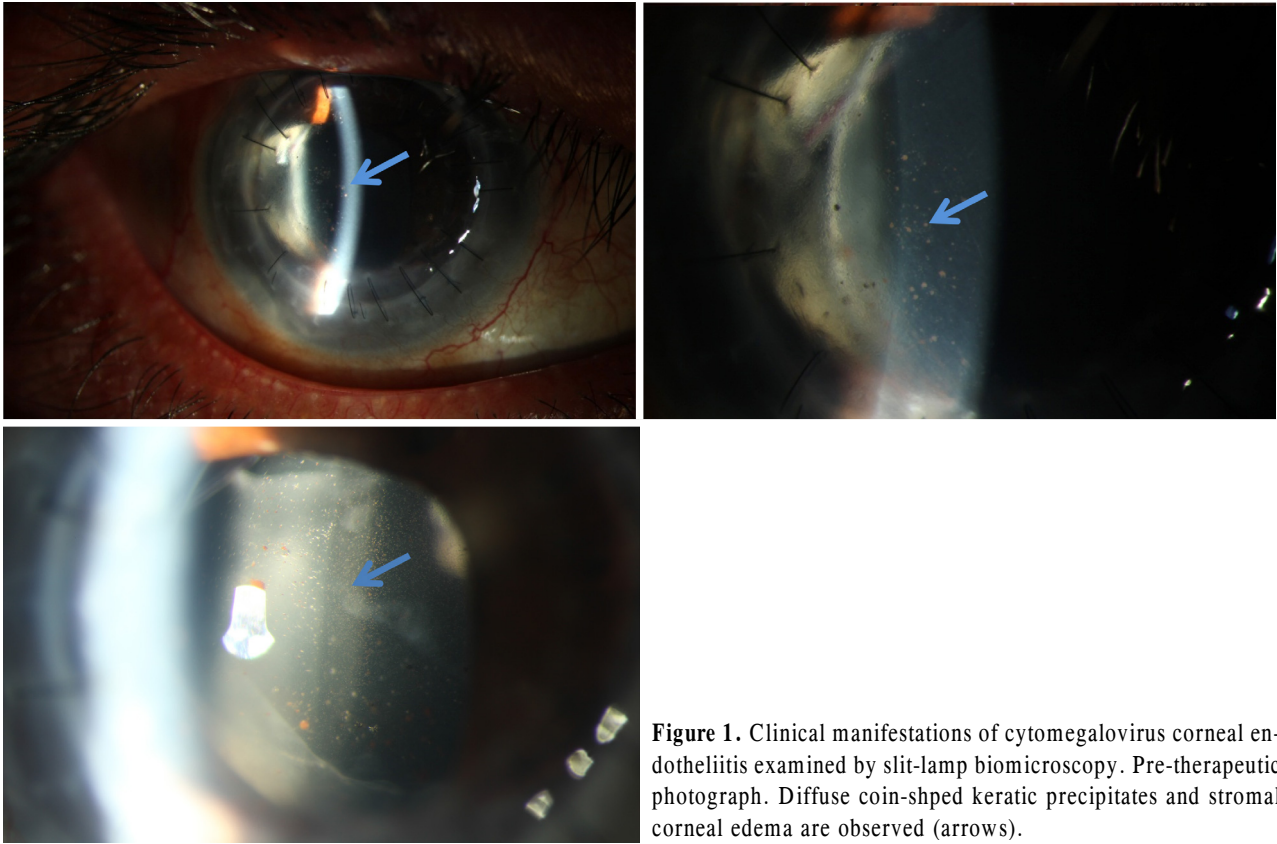
■ Received: 2015. 7. 30.      ■ Revised: 2015. 11. 21.

■ Accepted: 2016. 1. 25.

■ Address reprint requests to **Man Soo Kim, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea Seoul St. Mary's Hospital, #222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea  
Tel: 82-2-2258-1188, Fax: 82-2-2258-1173  
E-mail: mskim@catholic.ac.kr

© 2016 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.



**Figure 1.** Clinical manifestations of cytomegalovirus corneal endotheliitis examined by slit-lamp biomicroscopy. Pre-therapeutic photograph. Diffuse coin-shaped keratic precipitates and stromal corneal edema are observed (arrows).

**Table 1.** Follow up visual acuity, IOP, specular, CCT

	POD 2 months	POD 7 months (at diagnosis)	After treatment 1 day	After treatment 1 week	After treatment 1 month	After treatment 3 months	After treatment 5 months	After treatment 7 months
VA (corrected VA)	20/16 (20/80)	20/16	20/160 (20/125)	20/125 (20/62.5)	20/100	20/160	20/160	20/125
IOP (mm Hg)	19	23	17	14	17	15	17	24
Endothelial cell density (count/mm <sup>2</sup> )	2,557	1,231	1,208	1,166	927	931	867	817
CCT (μm)	612	681	699	706	685	671	634	605

Patient used topical anti-glaucoma drug, such as Cosopt®, Alphagan®, Taflotan® before endotheliitis occurred and stopped about a week after treatment start. Oral acetazolamide 250 mg twice a day was added after 1 week after treatment.

IOP = intraocular pressure; CCT = central corneal thickness; POD = postoperative day; VA = visual acuity.

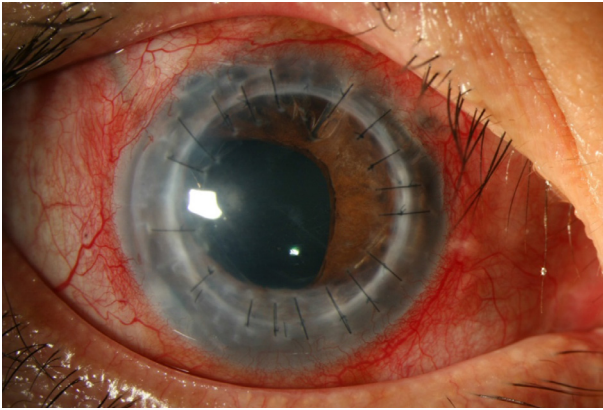
이때 나타나는 전방염증과 각막침전물이 바이러스 각막염과 각막이식 거부반응에서 모두 나타나므로 정확한 관찰에 의한 감별이 필요하다.

본 저자는 전충각막이식술 이후 충혈을 주소로 내원하여 전안부에서 각막부종 및 각막 후면침전물 소견을 보이는 환자에서 이식거부반응을 의심하였으나, 전형적인 동전모양 각막 후면 병변 양상을 보여 거대세포 바이러스 각막내피염으로 임상적으로 의심하고, 진단적 전방 천자술을 통해 거대세포 바이러스를 검출하여 확진한 거대세포바이러스 각막염을 경험하여 이를 보고하고자 한다.

## 증례보고

2013년 수포성 각막병증으로 우안 전충각막이식술 후 이식 실패로 2014년 4월 우안 두 번째 전충각막이식술 시행 후 경과관찰 중이던 45세 남자가 수술 후 7개월째 간헐적 충혈을 호소하며 본원 외래로 내원하였다. 환자는 전신적으로 특별한 기저질환력은 없었으며 홍채각막내피증후군의 의증 및 개방각성녹내장으로 우안 섬유주절제술 및 아메드 밸브 삽입술 각각 2차례 시행 및 우안 각막이식술을 시행 받고 본원 외래 경과관찰 중인 상태였다.

안과 검사 상에서 우안의 나안 시력은 0.125로 이전시력



**Figure 2.** Clinical finding 7 months after gancyclovir therapy. Coin-shaped keratic pigmentation disappeared and no anterior chamber reaction was remained.

과 차이는 없었으며, 비접촉안압계로 측정한 안압이 23 mmHg (3가지 안압하강제 사용)였다. 중심 각막두께는 수술 후 6개월째의 612  $\mu\text{m}$ 에서 681  $\mu\text{m}$ 로 증가되어 있었고, 각막내피세포수도 수술 후 2개월째의 2,557/mm<sup>2</sup>에서 1,231 mm<sup>2</sup>로 50% 이상 감소되었다(Table 1). 세극등 현미경 검사상 각막부종 및 각막후면 침착물이 산재되어 있었고, 전방에 +1 정도의 염증 소견이 관찰되었다. 재각막이식 후 7개월째로 이식 거부반응을 의심하였으나 각막후면 침착물을 자세히 관찰한 결과, 선형의 khodadust line의 모습보다는 전형적인 동전 모양으로 홍채색소와 함께 산재되어 있어 (Fig. 1), 임상적으로 거대세포바이러스 각막내피염을 배제할 수 없어, 확진을 위해 진단적 우안 전방천자술을 시행하였다. 방수에서 헤르페스 바이러스 type 1 polymerase chain reaction (PCR)은 음성, 거대세포바이러스 real time polymerase chain reaction (RT-PCR)은 1,150,000 (7,475,000 IU/mL) copies/mL 검출되었고, 혈청에서 시행한 거대세포 바이러스 RT-PCR은 음성 소견을 보였다.

증례의 환자는 거대세포 바이러스 각막염 진단하에 0.15% Gancyclovir (Virgan ophthalmic gel<sup>®</sup>; Thea pharmaceuticals, Wetteren, Belgium) 하루 5회, 1% Prednisolone acetate (Pred forte<sup>®</sup>; Allergan, Irvine, CA, USA) 하루 5회 점안을 시작하였으며 gancyclovir 5 mg/kg/day로 하루 2회 정맥주사 10일간 사용 후 호전 양상을 보여 경구 gancyclovir 900 mg/day로 전환하여 퇴원하였고 치료 시작 1달 후에는 동전모양 병변이 거의 호전된 소견을 보였다. 치료 시작 후 6주경 동전모양 병변이 거의 사라진 상태로 각막내피염의 재발소견은 보이지 않아 치료 시작 후 2달경 경구 항바이러스제를 중단하였다.

환자는 각막 두께 감소 및 임상 소견 호전에도 불구하고 각막내피세포 밀도가 저하되는 경향을 보여 거대세포 각막

내피염에 의한 내피세포 손상 가능성을 고려하며 각막내피세포 밀도 변화 관찰 예정이며 스테로이드 및 면역억제제의 장기 사용 필요성과 관련하여 향후 재발 가능성을 배제할 수 없어 0.15% Gancyclovir (Virgan ophthalmic gel<sup>®</sup>) 점안을 치료 시작 후 9개월까지 유지하고 있다(Fig. 2, Table 1).

## 고 찰

안구 내 거대세포바이러스 감염은 여러 가지 형태로 나타날 수 있는데 크게 일차감염과 재감염, 또한 일차 감염 후 재활성화된 바이러스에 의해 발생하는 잠복감염, 지속 감염 등이 있다.<sup>2</sup> 거대세포 바이러스는 1차 감염에 의해 단핵구 및 골수성 전구세포 내에서 잠복 감염 형태로 혈류에 의해 안구 내로 유입되어<sup>3,4</sup> 홍채 및 모양체에 잔류하다가<sup>5</sup> 재활성화되어 각막내피염을 일으키거나 반복적인 각막이식 환자의 경우 이식 각막 자체에 의해서도 바이러스 유입이 가능하다고 알려졌다.<sup>6</sup>

거대세포 각막내피염은 특징적인 임상 양상으로 동전모양의 각막후면침착 및 각막 기질 부종을 보이며 전방천자를 통한 방수에서 시행한 PCR을 통해 확진 가능하다.<sup>7</sup> 일반적으로 전방에서 시행한 PCR에서 바이러스는 검출률이 낮은 것으로 알려져 있으며, 따라서 PCR에서 거대세포 바이러스가 검출된 경우 거대세포 바이러스에 의한 각막염을 진단할 수 있다.<sup>8</sup> 각막이식 거부반응의 경우 부신피질호르몬제를 사용하나, 거대세포 각막염의 치료로는 일반적으로 gancyclovir 전신적인 투여, 유리체강내 주사, 국소 점안 등이 알려져 있으며 gancyclovir의 내피세포 독성 때문에 전방 내 주사술은 사용되지 않는다.<sup>9-11</sup>

본 증례에서는 정정맥 gancyclovir를 10일간 유지<sup>12</sup> 후 호전소견을 보여 감량하여 경구 복용으로 전환하여 40일간 복용하였으며 전방 염증 및 각막 후면부 침착 소견 모두 호전되는 양상을 보여 복용 중단하였다. 일반적으로 거대세포 각막내피염의 전신적 치료는 임상 소견에 따라 정정맥 혹은 경구 gancyclovir를 4주에서 1년까지 유지할 수 있는 것으로 알려져 있다.

Gancyclovir는 전신적으로 사용 시 신독성 및 골수세포 억제 등의 부작용이 발생할 수 있으므로 사용기간 동안 정맥의 혈구세포수 측정 및 혈액 생화학 검사를 시행하여 부작용 발생 여부를 관찰해야 한다. 면역 저하 등의 전신질환과 관련하여 전신적 부작용의 위험성이 클 경우에는 유리체강 내 투여를 고려할 수 있으나<sup>9</sup> 반복적인 안구내 주사로 인한 안내염, 유리체강내 출혈, 망막독성 등의 국소적 부작용이 발생 가능성을 고려해야 한다.<sup>13</sup>

이러한 전신적 혹은 유리체강내 gancyclovir 요법은 중단

시 재발의 위험성이 높기 때문에 각막이식 후 부신피질호르몬제의 점안이 필요한 환자에서 gancyclovir 국소점안제 제 유지가 재발 예방에 도움이 되는 것으로 알려졌다.<sup>12</sup> Gancyclovir 국소점안제제는 병합 요법 또는 초기의 단독 요법으로도 고려 가능하다.<sup>12</sup>

국내에서는 2013년 Choi et al<sup>13</sup>에 의해 거대세포 각막내피염 1예를 보고하였으나 반복적인 전방 포도막염 환자에서 발생한 거대세포 각막내피염의 증례였다는 점 및 전신적인 gancyclovir 사용 대신 유리체강내 gancyclovir 주입술을 사용했다는 점 등이 본 증례와는 달랐다.

본 증례에서는 전층 각막이식술을 시행한 환자에서 특징적인 동전모양 각막 병변을 나타낸 경우로 각막이식 시행 환자의 경우 국소 부신피질호르몬 제제의 사용 및 cyclosporine 제제의 사용이 거대세포 각막내피염의 위험성을 높이는 것으로 알려져 있다.<sup>2</sup> 각막이식 거부반응은 충혈, 각막부종에 의한 시력저하를 호소할 수 있으며 각막내피 거부반응과 관련하여 각막의 침착물을 보일 수 있어<sup>14</sup> 각막내피염과 비슷한 임상 양상을 보일 수 있으며, 이식 후 4-6개월 사이에 많이 나타나기 때문에 이를 감별진단하는 것이 임상적으로 중요하다.<sup>15</sup> 그러나 거대세포 각막 내피염의 경우 각막 침착물의 양상이 khodadust line의 모습보다는 동전 모양을 보이는 경우가 많다는 점에서 특징적이며<sup>16</sup> 동전 모양을 보이지 않더라도 이식 거부반응과는 다른 비전형적인 각막 침착물의 양상을 보이는 경우가 많다.<sup>12</sup> 공여자 각막의 혈관신생을 동반하지 않은 경우도 감별에 도움이 될 수 있다.<sup>17</sup> 또한 거대세포 각막 내피염은 스테로이드 치료에 잘 반응하지 않는 특징을 보이기 때문에<sup>12</sup> 이식 후의 환자에서 바이러스성 각막내피염을 의심할 수 있는 특징을 보일 경우 전방천자를 통한 감별이 필요하다.

본 증례는 특징적인 소견에서 거대세포 바이러스 각막내피염을 의심하여 진단적 전방천자 시행 및 전신적 및 국소 gancyclovir를 사용하였고 전방 천자로 얻은 방수에서 시행한 RT-PCR에 의해 확진되어 합병증 발생 없이 성공적으로 치료하였고, 전신적인 gancyclovir 사용에서 나타날 수 있는 골수억제 등의 부작용의 발생은 나타나지 않았다. 환자는 경과관찰 중 재발소견을 보이지 않았으나 거대세포 바이러스는 잠복 감염형태로 안구 내에 남아있기 때문에 gancyclovir 전신적 사용 중단 시 재발 가능하며 재발 시 전방에서 다시 거대세포바이러스 DNA가 다시 검출될 수 있다.<sup>18</sup> 각막 이식 환자의 경우 호전 후에도 장기간의 면역억제제 및 전신적 혹은 국소 스테로이드제 사용이 필요하기 때문에 항바이러스제 중단 시 재발의 위험이 크기 때문에 성공적인 치료 이후에도 재발 방지 및 이식 각막 절편 보존을 위해 국소 gancyclovir 제제 유지가 필요하다.<sup>12</sup>

본 증례의 환자의 경우 전신적 CMV 항체 검사를 시행하지 않았기 때문에 CMV 바이러스의 유입 경로를 명확하게 밝히기 어렵다. CMV 바이러스 항체의 경우 혈청 검사 시 일반 인구의 50%에서 양성을 보이는 것으로 알려져 있으며 CMV 각막내피염을 앓은 사람에게서 전신적 CMV 항체 검사가 음성으로 나오는 경우도 보고되어<sup>19</sup> 전신적 항체 검사 단독으로는 각막 내피염과의 직접적인 연관성을 증명하기 어려울 것으로 생각된다. 각막 이식 절편에서 생검을 시행하여 바이러스 DNA의 직접 검출을 통한 CMV 감염이 증명 가능하나<sup>2</sup> 각막 절편에 의한 직접 전파 및 전신적 전파를 통한 2차적 감염이 모두 가능하다는 점을 고려하였을 때 이식 전 공여자 각막의 CMV 감염 여부 검사에 대한 임상적 유용성은 향후 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Koizumi N, Suzuki T, Uno T, et al. Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. *Ophthalmology* 2008;115:292-7.e3.
- 2) Sonoyama H, Araki-Sasaki K, Osakabe Y, et al. Detection of cytomegalovirus DNA from cytomegalovirus corneal endotheliitis after penetrating keratoplasty. *Cornea* 2010;29:683-5.
- 3) Taylor-Wiedeman J, Sissons JG, Borysiewicz LK, Sinclair JH. Monocytes are a major site of persistence of human cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells. *J Gen Virol* 1991;72(Pt 9):2059-64.
- 4) Slobedman B, Stern JL, Cunningham AL, et al. Impact of human cytomegalovirus latent infection on myeloid progenitor cell gene expression. *J Virol* 2004;78:4054-62.
- 5) Nakamura T, Ishikawa F, Sonoda KH, et al. Characterization and distribution of bone marrow-derived cells in mouse cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:497-503.
- 6) Holland EJ, Bennett SR, Brannian R, et al. The risk of cytomegalovirus transmission by penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1988;105:357-60.
- 7) Suzuki T, Ohashi Y. Corneal endotheliitis. *Semin Ophthalmol* 2008;23:235-40.
- 8) Kandori M, Inoue T, Takamatsu F, et al. Prevalence and features of keratitis with quantitative polymerase chain reaction positive for cytomegalovirus. *Ophthalmology* 2010;117:216-22.
- 9) Yuthitham K, Ruamviboonsuk P. The high-dose, alternate-week intravitreal ganciclovir injections for cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome patients on highly active antiretroviral therapy. *J Med Assoc Thai* 2005;88 Suppl 9:S63-8.
- 10) Ausayakhun S, Yuvaves P, Ngamtiphakom S, Prasitsilp J. Treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients with intravitreal ganciclovir. *J Med Assoc Thai* 2005;88 Suppl 9:S15-20.
- 11) Arevalo JF, Garcia RA, Mendoza AJ. High-dose (5000-microg) intravitreal ganciclovir combined with highly active antiretroviral therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients in Venezuela. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:610-8.
- 12) Su CC, Wang JJ, Chen WL, et al. Topical ganciclovir treatment in patients with cytomegalovirus endotheliitis receiving penetrating keratoplasty. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013;41:339-47.

- 13) Choi WS, Cho JH, Kim HK, et al. A case of CMV endotheliitis treated with intravitreal ganciclovir injection. Korean J Ophthalmol 2013;27:130-2.
- 14) Panda A, Vanathi M, Kumar A, et al. Corneal graft rejection. Surv Ophthalmol 2007;52:375-96.
- 15) Kim EC, Kim MS. Graft rejection in penetrating keratoplasty. J Korean Ophthalmol Soc 2003;44:289-95.
- 16) Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, et al. Clinical features and management of cytomegalovirus corneal endotheliitis: analysis of 106 cases from the Japan corneal endotheliitis study. Br J Ophthalmol 2015;99:54-8.
- 17) Chee SP, Jap A, Ling EC, Ti SE. Cytomegalovirus-positive corneal stromal edema with keratic precipitates after penetrating keratoplasty: a case-control study. Cornea 2013;32:1094-8.
- 18) Chee SP, Bacsal K, Jap A, et al. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. Am J Ophthalmol 2008;145:834-40.
- 19) Koizumi N, Yamasaki K, Kawasaki S, et al. Cytomegalovirus in aqueous humor from an eye with corneal endotheliitis. Am J Ophthalmol 2006;141:564-5.

---

= 국문초록 =

## 이식거부반응으로 오인할 뻔한 거대세포 바이러스 각막내피염 1예

**목적:** 전층 각막 이식 후 발생한 거대세포 각막내피세포염을 경험하여 이를 보고하고자 한다.

**증례요약:** 2013년에 수포성 각막병증으로 우안 전층 각막이식술 후 내피세포 기능 저하에 따른 이식 실패로 2014년 4월 우안 두 번째 전층각막이식술 시행 후 경과관찰 중이던 45세 남자가 수술 후 7개월째 우안의 간헐적 충혈을 호소하며 본원 외래로 내원하였다. 환자는 재각막이식 후 7개월째로 우안의 각막부종 및 산재된 각막후면 침착물, 전방에 +1 정도의 염증 소견 및 내피세포 밀도 감소를 보여 이식거부반응을 의심하였으나 임상적으로 거대세포바이러스 각막내피염을 배제할 수 없어, 확진을 위해 진단적 우안 전방천자술을 시행하였고 real time polymerase chain reaction (RT-PCR)에서 거대세포바이러스 감염이 확진되어 Gancyclovir 경정맥주사 및 점안액을 사용하여 치료하였으며 이후 임상적 소견이 호전되었고 재발 소견은 보이지 않았다.

**결론:** 거대세포 각막내피염은 전형적으로 동전모양의 각막 침착물 소견을 보이며 전방 천자를 통한 RT-PCR로 진단할 수 있다. 각막 이식술을 시행 받은 환자의 경우 장기간의 스테로이드 사용에 따라 바이러스와 관련된 각막내피염에 대한 위험도가 증가되며, 거대세포 바이러스 각막내피염은 임상 증상 및 소견에 있어서 충혈, 시력저하, 각막 부종, 전방염증반응 등 이식편 거부반응과 유사한 점이 있으므로 동전모양 각막 후면 침착물과 같은 특징적 소견을 보이는 경우 반드시 거대세포바이러스 각막내피염을 의심해 보아야 한다. <대한안과학회지 2016;57(6):994-998>

---